

10/559824

WO 2004/106335

PCT/CN2004/000591

IAP8 Rec'd PCT/PTO 02 DEC 2005

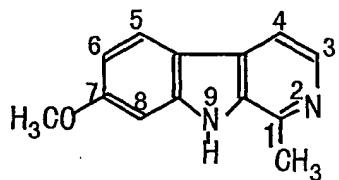
去氢骆驼蓬碱衍生物类化合物、
其合成中间体、其制备方法以及应用

发明领域

5 本发明属于药物化合物领域，具体涉及生物碱类化合物；更具体地讲，本发明涉及通式(I)所示的去氢骆驼蓬碱衍生物类化合物；其合成中间体、其制备方法以及其用途。

现有技术描述

10 去氢骆驼蓬碱(Harmine)是β-咔啉(β-carboline)类生物碱家族的一员，其化学名为7-甲氧基-1-甲基-9H-吡咯[3,4-b]吲哚，分子式为C₁₃H₁₂N₂O，分子量212.25，熔点261℃，化学结构式如下：



15

去氢骆驼蓬碱及其类似物广泛分布于自然界。自首次分离到去氢骆驼蓬碱类化合物以来，人们开展了大量的去氢骆驼蓬碱类化合物的合成研究，据不完全统计，到目前为止，人们报道了约300个以上的去氢骆驼蓬碱类化合物，新的去氢骆驼蓬碱类化合物仍在不断增加。

20

去氢骆驼蓬碱类化合物具有显著的抗肿瘤活性，但也有明显的中枢神经系统毒性。其体外抗肿瘤活性试验结果表明，骆驼蓬碱类化合物对宫颈癌HeLa、S-180体外培养细胞、肝癌BEL-7402、胃癌MGC-803、鼻咽癌CNE2、乳腺癌MA782'5S、白血病K562等多种体外培养的肿瘤细胞有明显的抑制作用；体内抗肿瘤活性试验结果显示骆驼蓬总碱、骆驼蓬植物中提取的混合生物碱对小鼠S-180、网织细胞肉瘤L2、小鼠肝癌都有显著的疗效，与顺铂、阿霉素联用有明显协同作用；然而，骆驼蓬碱及其衍生物的毒性主要表现为神经系统毒性。急性毒性表现为神经系统先兴奋(颤抖、竖尾、惊厥)、后抑制，最后死亡，未死亡的动物于给药次日即可恢复正常。亚急性毒性

试验提示骆驼蓬总碱对造血系统、免疫系统、生殖系统并无明显毒性，长期毒副作用也并不显著，其毒性靶器官是肾脏。

目前的去氢骆驼蓬碱及其类似物虽然有明确的抗肿瘤活性，但也有明确的神经系统毒副作用，还不存在一种既有高的抗肿瘤活性，神经系统毒性又低的化合物可用于临幊上作为抗癌药物。

发明目的

本发明的目的在于克服上述现有技术的缺陷、提供了一类具有增强抗肿瘤活性并降低神经系统毒性或无神经系统毒性；而且制备方法简单、得率高的去氢骆驼蓬碱衍生物类化合物。

本发明的一个目的在于提供了一种通式(I)的去氢骆驼蓬碱衍生
物类化合物。

本发明的另一个目的在于提供了一种制备通式(I)化合物的方法。

本发明的另一个目的在于提供了一种制备 1, 7, 9-三取代- β -咔
15 咪类生物碱化合物的方法。

本发明的另一个目的在于提供了一种制备 1, 2, 3, 4-四氢- β -咔
啉-3-羧酸、及其酯类和盐类化合物的方法。

本发明的另一个目的在于提供了一种制备 9-取代- β -咔啉-3-羧酸
及其酯类和盐类化合物的方法。

本发明的另一个目的在于提供了一种制备 9-取代的 1-甲基- β -咔
啉-3-羧基乙酯化合物的方法。

本发明的另一个目的在于提供了一种制备 9-取代的 1-甲基本-咔
啉-3-羧基乙酯化合物的方法。

本发明的另一个目的在于提供了一种制备 2, 9-二苯甲基- β -咔啉
25 -3-羧基乙酯碘盐化合物的方法。

本发明的另一个目的在于提供了一种制备 2, 9-二苯甲基- β -咔啉
-3-羧基乙酯溴盐化合物的方法。

本发明的再一个目的在于提供了上述化合物的合成中间体式(9a-
16a)的化合物。

本发明的再一个目的在于提供了上述化合物的合成中间体式(9b-
16b)的化合物。

本发明的再一个目的在于提供了上述化合物的合成中间体式

(21a) 的化合物。

本发明的再一个目的在于提供了上述化合物的合成中间体式(53a-55a)的化合物。

5 本发明的再一个目的在于提供了上述化合物的合成中间体式(10b)的化合物。

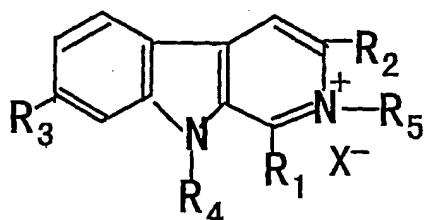
本发明的另一目的在于提供了上述化合物在制备用于治疗肿瘤的药物方面的用途。

本发明的另一目的在于提供了上述化合物在制备用于与光及射线疗法联合治疗肿瘤的药物方面的用途。

10

发明简述

本发明的去氢骆驼蓬碱衍生物类化合物具有下列通式(I)的结构：



15

其中，

R₁是氢、C₁₋₆伯仲叔的直链或仲叔支链烷基、C₆₋₁₀芳烷基或1-5的卤代、硝基或氨基芳烷基、杂环基、链烯基；

20 R₂是氢、羧基、酯基、羧酸盐、酰胺基、酰卤基或C₁₋₆烷氧基羰基、芳香基氧基羰基、杂环基氧基羰基；

R₃是氢、羟基、C₁₋₆烷氧基、羧基酯类、羧酸盐类、芳烷氧基、杂环氧基；

R₄是氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₆₋₁₀芳烷基或1-5的卤代芳烷基、芳羟基、芳羧基、芳酯基、芳胺基、芳硝基、杂环基；

25 R₅是氢、C₁₋₆伯仲叔的直链或支链烷基、C₆₋₁₀芳烷基及其1-5取代芳烷基、芳羟基、芳羧基、芳酯基、芳胺基、芳硝基、杂环基；

并且R₁、R₂、R₃和R₄不同时是氢；X⁻是卤素、磷酸基、硫酸基、硝酸基

当 R₂ 和 R₄ 为氢时，R₁ 不为甲基且 R₃ 不为甲氧基；

当 R₁ 为甲基时，R₂、R₃ 和 R₄ 不同时都为氢；

当 R₁ 为甲基、R₂ 为氢、R₃ 为甲氧基时，R₄ 不为甲基、乙基或丁基；

5 当 R₁ 和 R₃ 为氢时，R₂ 不为甲氧基羰基且 R₄ 不为甲基。

上述通式 (I) 化合物中，优选 R₁ 是氢或 C₁₋₄ 的烷基或 C₆₋₈ 的芳烷基。

上述通式 (I) 化合物中，优选 R₁ 是氢或 C₁₋₂ 的烷基。

上述通式 (I) 化合物中，最优选 R₁ 是氢。

10 上述通式 (I) 化合物中，优选 R₂ 是氢或 C₁₋₄ 的烷氧基羰基。

上述通式 (I) 化合物中，优选 R₂ 是氢或 C₁₋₂ 的烷氧基羰基。

上述通式 (I) 化合物中，优选 R₂ 是乙氧基羰基。

上述通式 (I) 化合物中，优选 R₃ 是氢、羟基或 C₁₋₄ 的烷氧基。

上述通式 (I) 化合物中，优选 R₃ 是氢。

15 上述通式 (I) 化合物中，优选 R₄ 是氢、C₁₋₄ 的烷基、C₁₋₄ 的羟基烷基或 C₆₋₈ 的芳烷基或取代芳烷基。

上述通式 (I) 化合物中，优选 R₄ 是氢、C₁₋₂ 的烷基、C₁₋₂ 的羟基烷基或 C₆₋₈ 的芳烷基或取代芳烷基。

上述通式 (I) 化合物中，优选 R₄ 是乙基或苄基。

20 上述通式 (I) 化合物中，优选 R₄ 是苄基。

上述通式 (I) 化合物中，优选 R₁ 为氢、C₁₋₄ 的烷基或 C₆₋₈ 芳烷基；R₂ 为氢、羟基、羧基、酯基、羧酸盐、卤素或 C₁₋₄ 的烷氧基羰基；

R₃ 为氢、羟基或 C₁₋₄ 的烷氧基；R₄ 为氢或 C₁₋₂ 的烷基、C₁₋₂ 的羟基烷基、C₆₋₈ 的芳烷基或取代芳烷基；R₅ 为氢、C₁₋₆ 伯仲叔直链或支链烷

25 基和 C₆₋₁₀ 芳烷基及其取代芳烷基。

上述通式 (I) 化合物中，优选 R₁ 为氢；R₂ 为 C₁₋₂ 的烷氧基羰基；R₃ 为氢；R₄ 为 C₁₋₂ 的烷基或 C₆₋₈ 的芳香烷基或取代芳烷基。

上述通式 (I) 化合物中，优选 R₁ 为氢；R₂ 为乙氧基羰基；R₃ 为氢；R₄ 为乙基或苄基。

30 上述通式 (I) 化合物中，优选 R₁ 为氢；R₂ 为乙氧基羰基；R₃ 为氢；R₄ 为苄基。

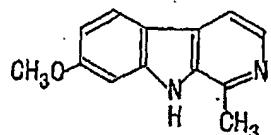
上述通式 (I) 化合物中，最优选 R₁ 为甲基；R₂ 为乙氧基羰基；

R_3 为氢； R_4 为五氟苯基； R_5 为氢。

上述通式 (I) 化合物中，最优选 R_1 为氢； R_2 为氢； R_3 为氢； R_4 为苯基； R_5 为苯基； X 为溴。

本发明的一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法，包括下列步
骤：

- 5 1) 将下式的去氢骆驼蓬碱 1 溶于有机溶剂或混和有机溶剂中；



- 10 2) 加入 60% NaH，搅拌至无气泡产生；
- 3) 加入卤代烷烃；
- 4) 将上述混合物在室温下搅拌反应 1-5 小时；
- 5) 进行常规后处理和纯化，得到 1, 7, 9-三取代 β -咔啉类生物碱化合物。

15 本发明的一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法，包括下列步
骤：

- 1) 将 L-色氨酸和 NaOH 溶于水中；
- 2) 加入甲醛；
- 3) 将上述混合物在搅拌下保持温度为 0°C ~ 回流温度反应 1 ~ 6
20 小时；
- 4) 进行常规后处理，得到 1, 2, 3, 4-四氢- β -咔啉-3 羧酸 (9a)
化合物。

本发明的一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法，包括下列步
骤：

- 25 1) 将 β -咔啉-3-羧酸酯溶于有机溶剂或混和有机溶剂中；
- 2) 加入 60% NaH，搅拌至无气泡产生；
- 3) 加入卤代烷烃或芳香烃；
- 4) 将上述混合物室温或加热搅拌反应 2 ~ 5 小时；

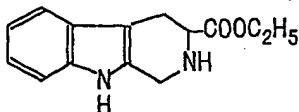
5) 进行常规后处理和纯化，得到 9-取代- β -咔啉-3-羧酸酯化合物。

本发明的一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法，包括下列步骤：

- 5 1) 将 1-取代- β -咔啉-3-羧酸酯溶于有机溶剂中；
- 2) 加入 60% NaH，搅拌 1~10 分钟；
- 3) 加入卤代烷烃或芳香烃；
- 4) 将上述混合物室温反应或加热回流；
- 5) 反应完毕后，进行常规后处理和纯化，得到 9-取代的 1-甲基-
10 β -咔啉-3-羧基乙酯化合物。

本发明的一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法，包括下列步骤：

- 1) 将下式化合物 10b 与冰醋酸混和；

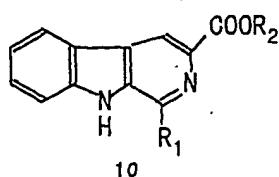


15 10b

- 2) 加入二氧化硒；
- 3) 将上述混合物加热回流 12 小时；
- 4) 反应完毕后，进行常规后处理和纯化，得到 β -咔啉。

20 本发明的一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法，包括下列步骤：

- 1) 将下式的化合物 10 与有机溶剂和 60% NaH 混和；



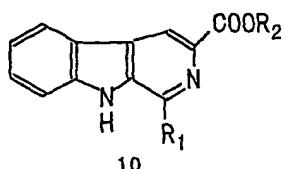
25

其中 $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$;

- 2) 将上述混合物室温搅拌反应 1~10 分钟；
- 3) 加入碘化苄；
- 4) 在 50-70℃ 搅拌反应 1~5 小时；
- 5) 进行常规后处理和纯化，得到 2, 9-二苯甲基-β-咔啉-3-羧基乙酯碘盐化合物。

本发明的一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法，包括下列步骤：

- 1) 将下式的化合物 10 与有机溶剂和 60% NaH 混和；



10

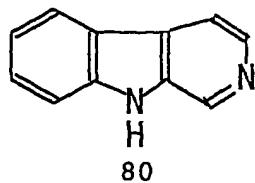
其中 $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$;

- 2) 加入溴化苄；
- 3) 将上述混合物在 50-70℃ 搅拌反应 1~10 小时；
- 5) 进行常规后处理和纯化，得到 2, 9-二苯甲基-β-咔啉-3-羧基乙酯溴盐化合物。

本发明的一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法，包括下列步骤：

- 1) 将下式的化合物 80 与有机溶剂和 60% NaH 混和；

20

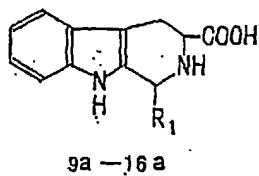


25

- 2) 加入溴化苄或碘化苄；
- 3) 将上述混合物在 50-70℃ 搅拌反应 1~10 小时；
- 5) 进行常规后处理和纯化，得到 2, 9-二苯甲基-β-咔啉溴盐或

碘盐化合物。

本发明还制备了用于合成上述化合物的中间体化合物，即下式(9a-16a)的化合物：

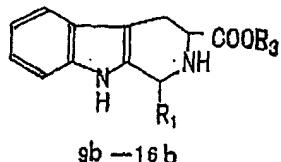


5

其中：

R_1 是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、未取代或卤代的苯基、苯甲基、苯丙基。

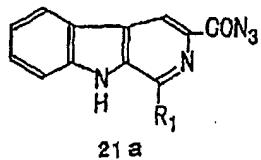
10 本发明还制备了用于合成上述化合物的中间体化合物，即下式(9b-16b)的化合物：



其中：

15 R_1 和 R_3 同上述对式(9a-16a)化合物中 R_1 的定义。

本发明还制备了用于合成上述化合物的中间体化合物，即下式(21a)的化合物：

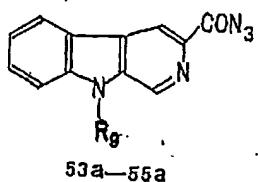


20

其中：

R_1 同上述对式(9a-16a)化合物中 R_1 的定义。

本发明还制备了用于合成上述化合物的中间体化合物，即下式(53a-55a)的化合物：

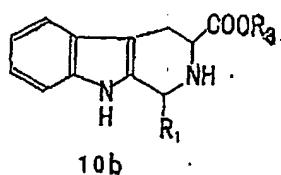


5

其中：

R_g 是甲基、乙基、正丁基、苯甲基、苯丙基、多卤代苯甲基或多卤代苯丙基。

本发明还制备了用于合成上述化合物的中间体化合物，即下式(10b)的化合物：



其中：

15 R_1 和 R_3 同对式(9a-16a)化合物 R_1 的定义。

本发明的化合物经过体外抗肿瘤活性试验以及体内抗肿瘤药效研究，显示出强的抗肿瘤活性及低神经系统毒性或无神经系统毒性，并且制备方法简便，收率高，可以用于制备低毒高效用于治疗肿瘤的药物。

20 本发明的化合物通过选用UV激发条件下，可证实其光诱导的DNA切割作用，表明这类结构与抗肿瘤活性之间的构效关系，还可以用于制备与光及射线疗法联合治疗肿瘤的药物。

附图说明

图 1 是 β -咔啉生物碱衍生物对超螺旋 pGBK 的 UV 诱导切割图谱。

泳道 1: pGBK DNA; 泳道 2, DNA + UV 照射; 泳道 3, DNA+化合物(1000uM)但没有 UV 照射; 泳道 4-10, DNA +化合物 + UV 照射, 化合物浓度分别为 1000, 300, 100, 30, 10, 3 和 1(uM). 最上的条带, 环形有切口的 DNA; 中间的条带, 线性 DNA; 最下的条带, 超螺旋 DNA.

图 2 是说明 β -咔啉生物碱衍生物对 CT-DNA 的热稳定性的影响的示意图。

图 3 是说明 β -咔啉生物碱衍生物对 CT-DNA 的 UV 光谱吸收影响的示意图。

图 4 在无细胞体系中 β -咔啉生物碱衍生物对 DNA 拓扑异构酶 I 的活性影响的示意图。

反应体系 (20ul) 含有 35mM Tris-HCl (pH 7.5), 50 mM KCl, 5mM MgCl₂, 1mM DTT, 2 mM 亚精胺, 0.1 mM EDTA, 50mg.l⁻¹ BSA 和 0.25ug 超螺旋的 pGBK DNA 和 1U 拓扑异构酶 I. 泳道 1, pGBK DNA; 泳道 2, DNA+拓扑异构酶 I; 泳道 3, DNA+拓扑异构酶 I +250uM camptothecin ; 泳道 4-9 和 泳道 10-15, 与泳道 2 相同, 但是分别加入了 2000uM, 600uM, 200 uM, 60 uM, 20 uM, 6 uM 的 β -咔啉衍生物. A 代表化合物 80,81; B 代表化合物 82,83; C 代表化合物 37,36; D 代表化合物 42,48; E 代表化合物 49,66. 构型 I 代表 环形的 DNA, 构型 II 代表线性 DNA, Form III 代表超螺旋 DNA.

图 5 是说明在无细胞体系中 β -咔啉生物碱衍生物对 DNA 拓扑异构酶 II 的活性的影响的示意图。

反应体系 (20ul)含有 50mM Tris-HCl (pH 8.0), 120 mM KCl, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 0.5mM ATP, 30mg.l⁻¹ BSA 和 0.25ug 超螺旋 pGBK DNA 和 1U 拓扑异构酶 II. 泳道 1, pGBK DNA; 泳道 2, DNA+拓扑异构酶 II; 条带 3-8 和条带 9-14, 同条带 2, 但是分别加入 2000uM, 600uM, 200 uM, 60 uM, 20 uM, 6 uM β -咔啉类生物碱衍生。A 代表化合物 37, 36; B 代表化合物 49, 66; C 代表化合物 48, 86. 构型 I 代表环形的 DNA, 构型 II 代表线性 DNA, 构型 III 代表超螺旋 DNA.

图 6 是说明 β -咔啉类生物碱衍生物诱导的 HepG2 细胞调亡的 FCM 分析(化合物 60 的示意图)。

图 7 是去氢骆驼蓬碱和 1,7,9-三取代的 β -咔啉生物碱衍生物的 TLC 图谱。

5 其中：展开溶剂：(EA)

检测条件：UV 254 nm

斑点 1-8 分别代表化合物 1-8。

图 8 是 9-苯基丙基-7-甲氧基-1-甲基- β -咔啉的 FAB-MS 图谱。

10 图 9 是 9-苯基丙基-7-甲氧基-1-甲基- β -咔啉的 IR 图谱。

图 10 是 9-苯基丙基-7-甲氧基-1-甲基- β -咔啉的 UV 图谱。

图 11 是 9-苯基丙基-7-甲氧基-1-甲基- β -咔啉的 $^1\text{H-NMR}$ 图谱。

图 12 β -咔啉生物碱衍生物作用于人肝癌细胞系 HepG2 后的形态学观察照片。

15 图 13 β -咔啉类生物碱衍生物对 Lewis 肺癌的抗肿瘤疗效图谱

图 14 β -咔啉类生物碱衍生物对肉瘤 S180 的抗肿瘤疗效图谱

图 15 β -咔啉类生物碱结构修饰研究的合成路线

具体实施方式

20 实施例描述

1,7,9-三取代 β -咔啉类生物碱的合成

实验仪器及试剂

实验仪器

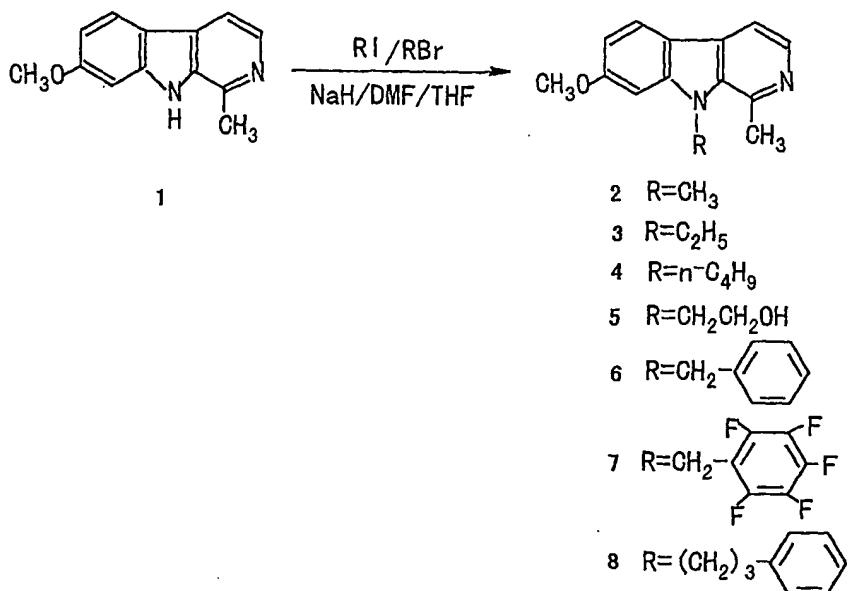
RE-52C 旋转蒸发仪(河南予华仪器厂)；SHZ-D(III) 循环真
25 空水泵(河南予华仪器厂)；UV-8 型紫外点样分析仪(无锡科达仪
器厂)；YRT-3 熔点测定仪(天津大学精密仪器厂)；ZAB-HS 双聚
焦磁质谱仪(英国 VG 公司)；Bruker Equinox 55 型傅立叶变换红
外光谱仪，KBr 压片；UV 2501PC 型紫外光谱仪(日本岛津公司)；
Varian INOVA500 超导核磁共振仪(美国 Varian 公司)，TMS 为内
30 标， CDCl_3 为溶剂。

化学试剂

去氢骆驼蓬碱 (Harmine 1) 由新疆华世丹药业股份有限公司提供, 纯度 99%。碘甲烷 (分析纯, 浙江玉环生化试剂厂); 碘乙烷 (分析纯, 浙江玉环生化试剂厂); 碘代正丁烷 (化学纯, 中国医药集团上海化学试剂公司); 2-碘乙醇 (美国 ACROS 有机试剂公司); 溴化苄 (化学纯, 上海化学试剂公司); 1-溴-3-苯基丙烷 (美国 ACROS 有机试剂公司), α -溴-2,3,4,5,6-五氟甲苯 (美国 ACROS 有机试剂公司); 其余试剂均为国产分析纯或化学纯。

合成路线

10



操作步骤

实施例 1 1,7,9-三取代 β -咔啉类生物碱合成的操作步骤

在 250ml 圆底烧瓶中分别加入去氢骆驼蓬碱 1 (2.1g,10mmol), 50ml DMF, 50ml THF, 室温搅拌至澄清, 然后加入 60% NaH (0.6, 15mmol), 搅拌至无气泡产生, 滴加卤代烷 (50mmol), 室温搅拌反应 5 h。减压蒸除 THF, 剩余物倒入冰水, 浓 HCl 调节 pH 至 3, 乙醚萃取。水相用饱和碳酸氢钠溶液中和, 然后用乙酸乙酯萃取, 合并萃取液, 水洗, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 活性炭脱色, 过滤, 减压浓缩。残留物用适量乙酸乙酯溶解, 硅胶柱层析, 乙酸乙酯作流

动相，收集流动相，TLC 跟踪检测。洗脱液浓缩，乙酸乙酯重结晶。
实施例 2-8 均按上述操作步骤操作。

实施例 2 7-甲氧基-1,9-二甲基- β -咔啉(2)：得灰白色针状晶体
5 1.8g，收率 80%，m.p.121-123℃。

实施例 3 7-甲氧基-9-乙基-1-甲基- β -咔啉(3)：得灰白色针状晶体
体 2.0g，收率 83%，m.p.99-101℃。

10 实施例 4 7-甲氧基-9-丁基-1-甲基- β -咔啉(4)：得灰白色针状晶体
2.1g，收率 78%，m.p.104-105℃。

实施例 5 9-羟乙基-7-甲氧基-1-甲基- β -咔啉(5)：得白色晶体 0.7g，
收率 54%，m.p.204-206℃。

15 实施例 6 9-苯甲基-7-甲氧基-1-甲基- β -咔啉(6)：
在 250ml 圆底烧瓶中分别加入去氢骆驼蓬碱 1 (2.1g, 10mmol)，
50ml DMF, 50ml THF, 室温搅拌 10min, 然后加入 60% NaH (1.2g,
30mmol)，搅拌至无气泡产生，滴加溴化苄 (3ml)，随后加热回流
20 8hr。减压蒸除 THF，剩余物倒入冰水，浓 HCl 调节 pH 至 3，乙醚
萃取。水相用饱和 NaHCO₃ 溶液中和 (pH 8)，然后 EA 萃取，合并
萃取液，水洗，饱和盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，乙
酸乙酯重结晶，得灰白色晶体 2.2g，收率 67%，m.p.131-133℃。

25 实施例 7 9-(2',3',4',5',6'-五氟)苯甲基-7-甲氧基-1-甲基- β -咔啉
(7)：
在 100ml 圆底烧瓶中分别加入去氢骆驼蓬碱 1 (0.53g, 2.5mmol)，
15ml DMF, 15ml THF, 室温搅拌至溶液澄清，然后加入 60% NaH
(0.3g, 7.5mol)，搅拌至无气泡产生，滴加 α -溴-2,3,4,5,6-五氟甲
30 苯 (0.5ml)，室温搅拌反应 1hr。然后按化合物 2 的合成方法操作，
得灰白色针状晶体 0.64g，收率 65%，m.p.173-174℃。

实施例 8 9-苯丙基-7-甲氧基-1-甲基- β -咔啉(8):

在 100ml 圆底烧瓶中分别加入去氢骆驼蓬碱 1 (0.53g, 2.5mmol), 15ml DMF, 15ml THF, 室温搅拌至溶液澄清, 然后加入 60% 氢化钠 (0.3g, 7.5mmol), 搅拌至无气泡产生, 滴加 1-溴苯丙烷 (2ml), 5 加热回流 12hr。减压蒸除 THF, 剩余物倒入 30ml 冰水, EA 萃取, 合并萃取液, 水洗, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 50ml 无水乙醇溶解, 浓盐酸调节 pH 至 4, 浓缩至干, 丙酮重结晶, 得淡黄色固体。将固体溶于水和 EA 的混合溶液, 碳酸氢钠饱和溶液调节 pH 至 8, 分出 EA 层, 水相 EA 萃取, 合并有机相, 水洗, 10 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 活性碳脱色, 过滤, 浓缩, 乙醚重结晶, 得灰白色针状晶体 0.42g, 收率 51%, m.p.117 – 118°C。

化合物的理化常数、TLC 和光谱学分析

表 6 1,7,9-取代的 β -咔啉衍生物的理化数据

Comp	Formula	FW	Yield (%)	Appearance	Solubility	m.p (°C)
1	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O	212	--	灰白色针形晶体	溶于醇、醚、酯等有机溶剂，不溶于水	260-261
2	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O	226	80	灰白色针形晶体	溶于醇、醚、酯等有机溶剂，不溶于水	121-123
3	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O	240	83	灰白色针形晶体	溶于醇、醚、酯等有机溶剂，不溶于水	99-101
4	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O	268	78	灰白色针形晶体	溶于醇、醚、酯等有机溶剂，不溶于水	104-105
5	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂	256	62	白色晶体	溶于醇、醚、酯等有机溶剂，不溶于水	204-206
6	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O	302	54	灰白色针形晶体	溶于醇、醚、酯等有机溶剂，不溶于水	131-133
7	C ₁₅ H ₁₁ F ₅ N ₂ O	392	65	灰白色针形晶体	溶于醇、醚、酯等有机溶剂，不溶于水	173-174
8	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O	330	51	灰白色针形晶体	溶于醇、醚、酯等有机溶剂，不溶于水	117-118

表 7 1,7,9-取代的 β -咔啉衍生物的 FAB-MS, IR 和 UV 数据

Comp.	Formula	FAB-MS m/e (M+1)	IR (KBr, cm ⁻¹)	UV (λ _{max} , nm)
1	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O	213	ND	ND
2	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O	227	3451,3380,2744,1628,1570, 1469,1348,1249,1152,1045, 810	345,332,302, 264,244,213
3	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O	241	3362,3128,1622,1564,1497, 1451,1346,1262,1217,1136, 1095,812	344,332,302, 264,243,213
4	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O	269	3428,2959,2927,2863,1884, 1621,1563,1497,1448,1356, 1242,1197,1137,812	346,333,302, 265,244,213
5	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂	257	3294,2696,1629,1569,1467, 1352,1155,1051,810	327,304,248, 210
6	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O	303	3421,2958,1620,1565,1498, 1447,1404,1361,1256,1197, 1172,1044,825	396,342,330, 301,244,209
7	C ₁₅ H ₁₁ F ₅ N ₂ O	393	2961,2836,1622,1502,1446, 1256,1174,1122,1026,974 816	337,325,300, 240,208
8	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O	330	3052,2995,2931,2666,1881, 1623,1563,1449,1408,1238, 1156,1043,801,744,702	345,332,302, 265,244,210

表 8 1,7,9-取代的 β -咔啉衍生物的 $^1\text{H-NMR}$ 数据

Comp.	$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3)
2	8.24-8.25(1H,m,H-5),7.93-7.96(1H,m,H-3),7.69-7.71(1H,m,H-4),6.86-6.89(1H,m,H-8),6.81-6.83(1H,m,H-6),4.04-4.07(3H, m, NCH_3),3.94-3.95(3H,m, OCH_3), 3.04-3.05(3H,m,Ar- CH_3)
3	8.26-8.27(1H,d,J=5Hz,H-5),7.96-7.98(1H,d,J=5Hz,H-3),7.74-7.75(1H,d, J=4.5Hz,H-4),6.86-6.90(2H,m,H-8,H-6),4.52-4.57(2H,m, CH_2CH_3),3.95(3H,s, OCH_3),3.05(3H,s, CH_3),1.43-1.46(3H,m, CH_2CH_3)
4	8.26-8.28(1H,d,J=5.5Hz,H-5),7.95-7.97(1H,d,J=9Hz,H-3),7.71-7.72(1H,d,J=5Hz,H-4),6.85-6.88(2H,m,H-8,H-6),4.43-4.46(2H,m,J=8Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.94(3H,s, OCH_3),3.01(3H,s, Ar- CH_3),1.78-1.84(2H,m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),1.41-1.48 (2H,m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),0.97-1.00 (3H,m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
5	8.15-8.16(1H,d,J=4Hz,H-5),7.93-7.94(1H,d,J=3.5Hz,H-3),7.63-7.64(1H,d,J=5Hz,H-4) ,6.88-6.95 (2H,m,H-8,H-6) ,4.66-4.71 (2H,m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) ,4.06-4.08 (2H,m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) ,3.94(3H,s, OCH_3),2.99(3H,s, CH_3)
6	8.29-8.30(1H,d, J=5.5Hz,H-5),8.01-8.02(1H,d,J=8.5Hz,H-3),7.80-7.81(1H,d, J=5.5Hz,H-4), 7.23-7.30(3H,m,H-8,H-6,Ar-H),6.98-7.00(1H,d,J=7.0Hz,Ar-H), 6.90-6.92(1H,m, Ar-H),6.76(1H,s,Ar-H),5.75(2H,s, NCH_2Ar),3.85(3H,s, OCH_3), 2.88(3H,s, CH_3)
7	8.32-8.33(1H,d,J=5Hz,H-5),7.94-7.95(1H,d,J=7.5Hz,H-3),7.72-7.73(1H,d,J=7.5Hz,H-4),7.26(1H,s,H-8),6.87-6.89(1H,m,H-6),5.85(2H,s, CH_2Ar), 3.88(3H,s, OCH_3), 3.05(3H,s,Ar- CH_3)
8	8.25-8.26(1H,d,J=5Hz,H-5),7.92-7.94(1H,d,J=8.5Hz,H-3),7.69-7.70(1H,d,J=5.0Hz,H-4),7.29-7.32(2H,m,H-8,H-6),7.20- 7.25(3H,m,Ar-H), 6.84-6.86(1H,m, Ar-H),6.63-6.64(1H,m,Ar-H),4.42-4.45(2H,m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$),3.84-3.85(3H, , OCH_3),2.88(3H,s, CH_3),2.74-2.77(2H,m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$),2.12-2.18(2H,m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$)

代表性的化合物的光谱分析图谱

化合物 8 的光谱学分析图谱见图 8 至 图 11。

3 取代和 1,3-二取代 β -咔啉类生物碱的合成

5

实验仪器及试剂

实验仪器

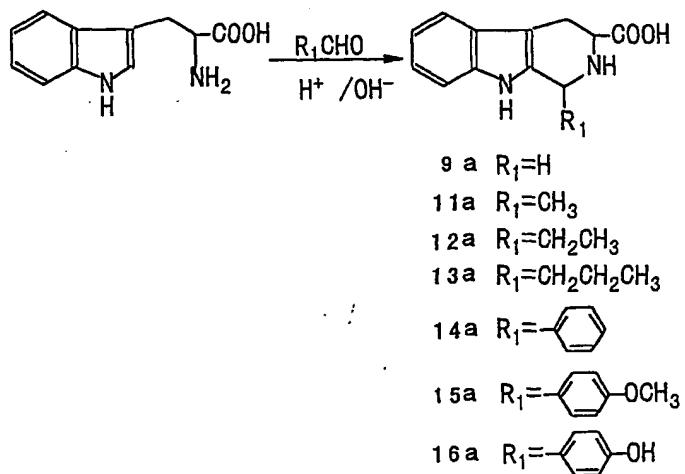
如上所述。

10 化学试剂

L-色氨酸（美国 ACROS 有机试剂公司）；甲醛溶液（分析纯，广州化学试剂厂）；40% 乙醛（分析纯，中国医药集团上海化学试剂公司）；丙醛（化学纯，中国医药集团上海化学试剂公司）；正丁醛（分析纯，中国医药集团上海化学试剂公司）；苯甲醛（分析纯，广州化学试剂厂），4-甲氧基苯甲醛（分析纯，中国医药集团上海化学试剂公司）；对羟基苯甲醛（分析纯，上海双喜香料助剂厂）。其余试剂均为国产分析纯或化学纯。
15

合成路线和操作步骤

20 合成路线 I



收率 63 %。

实施例 13 β -咔啉-3-羧酸酯合成的操作步骤

在 100ml 的圆底烧瓶中加入化合物 9b-10b(50mmol), 无水二甲苯 (200ml), 硫 (200mmol), 混合物加热回流 12 h。然后冷却至室温, 4℃冰箱放置过夜, 即析出淡黄色晶体, 过滤, 少量冷二甲苯洗涤, 石油醚充分洗涤, 将固体溶于 2000ml 相应的醇, 活性炭脱色, 用 200-300 目硅胶过滤, 滤液减压浓缩, 相应的醇重结晶。实施例 9 - 10 按上述操作步骤操作。

10

实施例 14 β -咔啉-3-羧酸甲酯(9): 得白色固体, 收率 66%。m.p.308-309℃。

15

实施例 15 β -咔啉-3-羧酸乙酯 (10): 得白色固体, 收率 77%。m.p. 230-231℃ (文献^[1]: 231-232℃)。

实施例 16 1-甲基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸 (11a) 的合成

在 250ml 的圆底烧瓶中分别加入 L-色氨酸 (5.10g, 25mmol)、0.01M H₂SO₄ 30ml、40% 乙醛 9ml, 室温搅拌反应 8 h, 过滤, 水洗, 干燥, 得白色固体 4.0g, 收率 69%。

实施例 17 1-乙基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸 (12a) 的合成

在 250ml 的圆底烧瓶中分别加入 L-色氨酸 (5.10g, 25mmol)、水 300ml, 0.05M H₂SO₄ 30ml、丙醛 8ml, 室温搅拌反应 24h, 过滤, 水洗, 干燥, 得白色固体 4.5g, 收率 74 %。

实施例 18 1-丙基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸 (13a) 的合成

在 250ml 的圆底烧瓶中分别加入 L-色氨酸 (5.10g, 25mmol)、水 300ml, 0.5M H₂SO₄ 50ml、正丁醛 10 ml, 乙醇 100ml, 室温搅拌反应 24h, 过滤, 水洗, 干燥, 得白色固体 3.75g, 收率 58%。

实施例 19 1-烷基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸乙酯合成的操作步骤

将 1-烷基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸 11a-13a (20mmol)、无水乙醇 250ml 加入 500ml 圆底烧瓶中，小心加入重蒸二氯亚砜 6ml，加热回流 1 h，然后减压蒸除乙醇，得白色固体。加水 100ml 使白色固体溶解，无水碳酸氢钠饱和溶液中和，乙酸乙酯萃取，合并萃取液，5 水洗，饱和盐水洗，无水硫酸钠干燥，活性炭脱色，过滤，减压浓缩，乙酸乙酯重结晶。实施例 20-22 均按上述操作步骤操作。

实施例 20 1-甲基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸乙酯(11b)：白色固体，收率 71 %。

10

实施例 21 1-乙基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸乙酯 (12b)：白色固体，收率 52 %。

15

实施例 22 1-丙基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸乙酯 (13b)：白色固体，收率 84%。

实施例 23 1-烷基- β -咔啉-3-羧酸乙酯合成的操作步骤

在 500ml 圆底烧瓶中分别加入 1-烷基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸乙酯 11b-13b (20mmol)、硫 (60mmol)、二甲苯 200ml，加热回流 10h，然后冷却至室温，4℃冰箱放置过夜，即析出淡黄色晶体，过滤，少量冷二甲苯洗涤，石油醚充分洗涤，将固体溶于 2000ml 无水乙醇，活性炭脱色，用 200-300 目硅胶过滤，滤液减压浓缩，乙酸乙酯重结晶。实施例 24-26 均按上述操作步骤操作。

25 实施例 24 1-甲基- β -咔啉-3-羧酸乙酯 (11)：白色固体，收率 48 %，m.p.217-218℃..

实施例 25 1-乙基- β -咔啉-3-羧酸乙酯 (12)：白色固体，收率 47 % ,m.p.209-210℃。

30

实施例 26 1-丙基- β -咔啉-3-羧酸乙酯 (13)：白色固体，收率 58%，m.p.194-195℃。

实施例 27 1-芳香基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸合成的操作步骤

在 500ml 的圆底烧瓶中分别加入 L-色氨酸 (50mmol)、相应得芳香醛 (55mmol)、0.5M H₂SO₄ (50ml)、H₂O (150ml) 和乙醇 (100ml), 5 加热回流 5 h, 然后加浓氨水 (100ml), 继续回流 1 h, 减压蒸除乙醇, 残余液冷却, 乙醚萃取, 水相浓缩至 50ml, 5M HCl 中和 (pH 5), 即析出白色固体, 过滤, 水洗, 干燥。实施例 28 - 30 均按上述操作步骤操作。

10 实施例 28 1-苯基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸 (14a) : 白色固体, 收率 98%.

实施例 29 1-(4-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸 (15a) : 白色固体, 收率 82%.

15 实施例 30 1-(4-羟基苯基)-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸 (16a) : 淡黄色固体, 收率 94%.

实施例 31 1-芳香基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸酯合成的操作步骤

20 在 500ml 的圆底烧瓶中分别加入 1-芳香基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸 14a-16a (50mmol)、甲醇 (250ml), 小心加入重蒸二氯亚砜 20ml, 加热回流 2 h, 然后减压蒸除甲醇, 过滤, 少量丙酮洗涤, 得灰白色固体。将上述固体溶于 300ml 冷水, 饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 9, 乙酸乙酯萃取, 水洗, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 乙酸乙酯重结晶。实施例 32 - 34 均按上述操作步骤操作。

实施例 32 1-苯基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸甲酯 (14b) : 白色固体, 收率 95%.

30 实施例 33 1-(4-甲氧基苯基)-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸甲酯 (15b) : 白色固体, 收率 90 %.

实施例 34 1-(4-羟基苯基)-1,2,3,4-四氢-β-咔啉-3-羧酸甲酯 (16b) :
白色固体，收率 85%。

实施例 35 1-芳香基-β-咔啉-3-羧酸乙酯合成的操作步骤

5 在 500ml 圆底烧瓶中分别加入 1-芳香基-1,2,3,4-四氢-β-咔啉-3-羧酸乙酯 14b-16b (20mmol)、硫 (60mmol)、二甲苯 200ml, 加热回流 18h, 然后冷却至室温, 4℃冰箱放置过夜, 即析出淡黄色晶体, 过滤, 少量冷二甲苯洗涤, 石油醚充分洗涤, 将固体溶于 1000ml 乙酸乙酯, 活性炭脱色, 用 200-300 目硅胶过滤, 滤液减压浓缩, 乙酸乙酯重结晶。实施例 36-38 均按上述操作步骤操作。
10

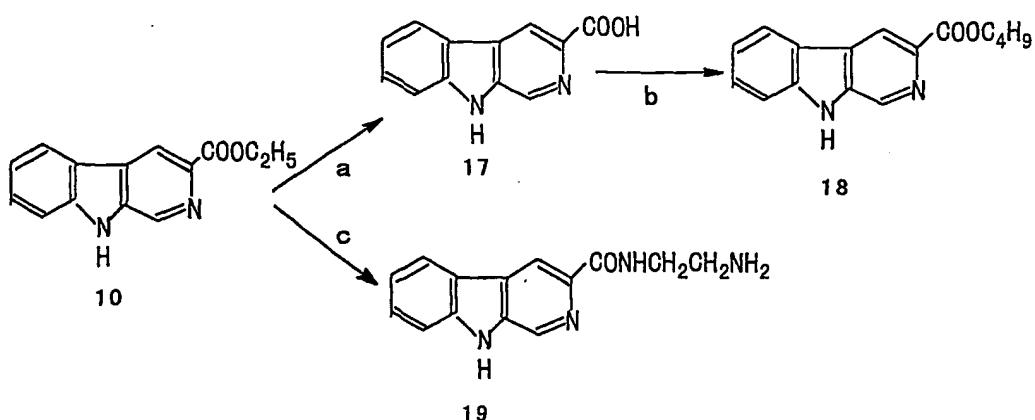
**实施例 36 1-苯基-β-咔啉-3-羧酸甲酯 (14) : 白色固体, 收率 69%,
m.p.257-258℃。**

15 **实施例 37 1-(4-甲氧基苯基)-β-咔啉-3-羧酸甲酯 (15) : 白色固体,
收率 63%, m.p.229-230℃。**

**实施例 38 1-(4-羟基苯基)-β-咔啉-3-羧酸甲酯 (16) : 白色固体, 收
率 56 %, m.p.267-269℃。**

20

合成路线 II



a) NaOH, EtOH; HCl b) SOCl₂, n-BuOH; c) CHCl₃, MeOH

实施例 39 β -咔啉-3-羧酸 (17) 的合成

在 50ml 的圆底烧瓶中加入化合物 10(1.2g,5mmol)、氢氧化钠 (0.8g, 20mmol)、乙醇 (20ml), H₂O (40ml), 混合物加热回流 2 h, 5 然后减压蒸除乙醇, 混合物用 5M HCl 调节 pH 至 5, 冰水冷却, 过滤, 水洗, 乙醇重结晶, 得白色固体 0.96 g, 收率 90 %, m.p. 307-309 °C (文献^[1]: 310 °C)。

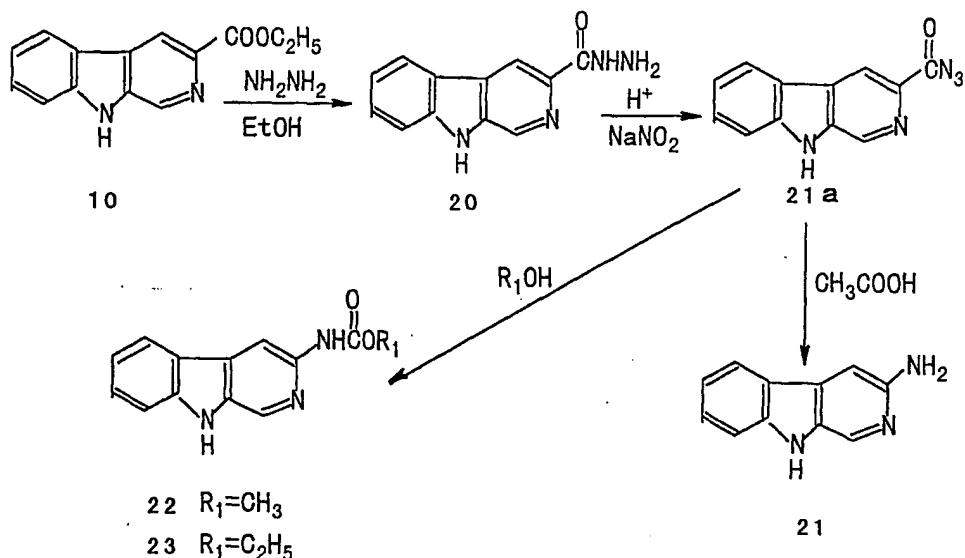
实施例 40 β -咔啉-3-羧酸丁酯 (18) 的合成

10 在 250ml 的圆底烧瓶中加入化合物 17(2.1g,10mmol)、正丁醇 (100ml), 二氯亚砜(5ml), 混合物加热回流 6 h, 然后减压蒸除过量的正丁醇, 残留物溶于水, 加入乙酸乙酯, 搅拌下用饱和的碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8, 分出有机层, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 活性碳脱色, 过滤, 减压浓缩, 残留物乙酸乙酯溶解, 硅胶柱层析, 乙酸乙酯作流动相, TLC 跟踪检测, 收集液浓缩, 乙醚/石油醚 (2: 5) 重结晶, 得白色针状晶体 1.8g, 收率 67 %。m.p. 211-212 °C (文献[1]: 210-211 °C)。

实施例 41 3-乙氨基- β -咔啉-3-甲酰胺 (19) 的合成

20 在 250ml 的干燥三口圆底烧瓶中,加入乙二胺 (24ml, 27mmol), 加热至 80 ~ 90 °C,搅拌下滴加化合物 10 (2.4g, 10mmol) 溶于 40ml 氯仿和 30ml 甲醇的溶液,约 1 h 加毕,回流反应 10 h,蒸去溶剂,残余物中加入 50ml 氯仿和 20ml 水的混合液,冰箱放过夜,析出淡黄色固体,过滤,干燥得得白色针状晶体 0.85g, 收率 30%。m.p. 233 ~ 236 °C (文献[1]: 234-237 °C, 25 %)。

合成路线 III

5 实施例 42 β -呋啉-3-羧基肼 (20) 的合成

β -呋啉-3-羧酸乙酯 (10) (2.4g, 10mmol) 溶于乙醇中 (50ml)，加入 85% 的水合肼 (15ml)，加热回流 6h，减压浓缩至 30ml，冷却，过滤，乙醇洗涤，空气中自然干燥，得白色固体 2.0g，收率 80%。分析用样品可以用 90% 的乙醇重结晶，得白色发光晶体，m.p. 289-290 °C (文献^[100]: 289-291 °C)。

实施例 43 3-(叠氮羰基)- β -呋啉 (21a) 的合成

在化合物 20 (2.0g, 2.9mmol) 和水 (50ml) 形成的混悬液中，滴加浓盐酸 (1.0ml)。将淡黄色溶液冰浴冷却至 0 °C，然后滴加亚硝酸 (0.2g, 2.9mmol) 的水溶液 (10ml)。0 °C 反应 30min，然后将反应混合液用饱和的碳酸氢钠溶液碱化，过滤收集固体物，水洗，真空干燥，得到 0.51g (收率 77%) 淡黄色固体，该固体容易分解。该产物不需纯化，可直接用于下一步反应。

20 实施例 44 3-氨基- β -呋啉 (21) 的合成

将化合物 21a (0.6g, 2.5mmol) 溶于 30ml 水/冰乙酸 (1: 1) 溶液中，加热回流，在此过程中有二氧化碳气体产生，同时原料逐渐消

失。回流 30min 后，将反应液冷却，减压蒸除溶剂，固体残余物用乙醇重结晶，过滤，得到黄色片状结晶 0.35g，收率 77%，m.p.288-290 °C(文献^[100]: 289-291 °C)。

5 实施例 45 3-[(甲氧基羰基)氨基]-β-咔啉 (22) 的合成

将化合物 21a (0.2g, 0.84mmol) 溶于甲醇 (50ml) 中，加热回流 10h。反应液冷却，减压浓缩至 40ml，重结晶，过滤，即得到白色固体 0.12g，收率 60%。分析用产品可以用乙醇重结晶，m.p.180-182 °C，然后在 230 °C 分解。

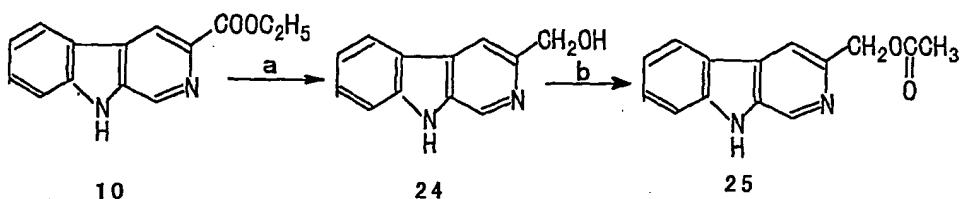
10

实施例 46 3-[(乙氧基羰基)氨基]-β-咔啉 (23) 的合成

将化合物 21a (0.2g, 0.84mmol) 溶于乙醇 (50ml) 中，加热回流 10hr。反应液冷却，减压浓缩至 40ml，重结晶，过滤，即得到白色固体 0.12g，收率 60%。分析用产品可以用乙醇重结晶，m.p. 222-224 °C。

15

合成路线 IV



20

a) LiBH₄, THF; b) HAc

实施例 47 3-羟甲基-β-咔啉 (24) 的合成

化合物 10 (7.0g, 31mmol) 溶于无水 THF (900ml)，然后加入 LiBH₄ (3.4g, 155mmol)，混合物室温搅拌 9 h，反应混合物冷却，然后加水 (100ml)，搅拌过夜，减压蒸出溶剂，加水 (500ml)，二氯甲烷 (1L) 萃取，然后用乙酸乙酯洗，合并有机相，减压浓缩，硅胶柱层析，乙酸乙酯/甲醇 (3:1) 洗脱，得白色固体 (5.0g, 82%)。m.p. 228-230 °C (文献^[2]: 225-228 °C)。

实施例 48 3-乙酰基甲氧基- β -咔啉 (25) 的合成

化合物 24 (1.98g, 10mmol)、乙酸 (50ml) 混合后，加热回流 2 h，减压蒸出溶剂，加水 (100ml)，乙酸乙酯萃取萃取，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，乙醚重结晶，得白色针状晶体 2.2g，收率 92%。m.p.131-132°C

化合物的理化性质、TLC 和光谱学分析

10 表 9 3 和 1,3-取代的- β -咔啉-3-羧酸酯衍生物的物理化学数据

Comp.	结构式	FW	产率 (%)	外观	溶解度	m.p. (°C)
9	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂	226	66	白色固体	溶于醇、酯等	259-260
10	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	240	77	白色固体	溶于醇、酯等	230-231
11	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂	254	48	白色固体	溶于醇、酯等	217 - 218
12	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	268	47	白色固体	溶于醇、酯等	209 - 210
13	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	282	58	白色固体	溶于醇、酯等	194 - 195
14	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₂	302	69	白色固体	溶于醇、酯等	257 - 258
15	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃	332	63	白色固体	溶于醇、酯等	229 - 230
16	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₃	318	56	白色固体	溶于醇、酯等	267 - 269
17	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₂	212	90	淡黄色固体	溶于醇、DMSO	307 - 309
18	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	268	67	白色固体	溶于醇、酯等	211 - 212
19	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O	254	30	白色固体	溶于醇、DMSO	233 - 236
20	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O	226	80	白色发光晶体	微溶于乙醇，溶于 DMSO	289 - 290
21	C ₁₁ H ₉ N ₃	183	77	黄色固体	微溶于乙醇，溶于 DMSO	289 - 291
22	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂	241	60	白色固体	溶于醇、酯等	180-182
23	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂	255	60	白色固体	溶于醇、酯等	221-223
24	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O	198	82	白色固体	溶于醇、酯等	226-228
25	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	240	92	白色针状晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	131-132

表 10 3 和 1,3-取代的- β -咔啉-3-羧酸酯衍生物的
FAB-MS, IR 和 UV 数据

Comp.	结构式	FAB-MS m/e(M+1)	IR (KBr, cm ⁻¹)	UV _{λ_{max}} (nm)
9	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂	227	3258, 1724, 1627, 1502, 1434 1341, 1301, 1251, 1100, 1022	ND
10	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	241	ND	ND
11	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂	255	3316, 3041, 2978, 1709, 1567, 1499, 1367, 1344, 1254, 1145, 1031	345,330,303, 270,236,219, 204
12	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	269	3327, 2974, 2930, 1705, 1566, 1498, 1451, 1346, 1257, 1143, 1043	345,331,303, 270,236
13	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	283	3329, 2963, 1706, 1567, 1498, 1367, 1344, 1252, 746	346,331,302, 271,237
14	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₂	303	3315, 1720, 1623, 1350, 1251, 1215, 1098, 739	355,344,279, 231
15	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃	333	3639, 3320, 1714, 1611, 1512, 1351, 1255, 1103, 1033, 833,	357,347,284, 268,230,215
16	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₃	319	3459, 3159, 1715, 1691, 1610, 1513, 1432, 1352, 1260, 839,	387,340,327, 285,215
17	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₂	213	2250-3750,1630,1585,1372, 1219,752	356,337,288, 282,234,212
18	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	269	3233,2957,2868,1708,1627, 1553,1501,1462,1339,1304, 1248,1102	ND
19	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O	255	ND	ND
20	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O	227	ND	ND
21	C ₁₁ H ₉ N ₃	184	ND	ND
22	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂	242	ND	ND
23	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂	256	ND	ND
24	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O	199	ND	ND
25	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	241	3371,2938,1743,1692,1616, 1450,1372,1238,1053	326,315,284, 259,230,207

注: ND 代表未作。

表 11 3 和 1,3-二取代的 β -咔啉-3-羧酸酯衍生物的 $^1\text{H-NMR}$ 数据

Comp.	$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3)
11	10.50(1H,s,NH),8.78(1H,s,H-4),8.15-8.17(1H,d,J=8Hz,H-8),7.58-7.60(1H,d,J=8Hz, H-5),7.52-7.55(1H,m,H-6),7.30-7.33(1H,m,H-7),4.44-4.48(2H,m,OCH ₂ CH ₃),2.68 (3H,s,CH ₃),1.32-1.35(3H,m, OCH ₂ CH ₃)
12	9.63(1H,s,-NH),8.76(1H,s,H-4),8.16-8.17(1H,d,J=8Hz,H-8),7.60-7.62(1H,d,J=8.5Hz,H-5),7.54-7.57(1H,m,H-6),7.31-7.34(1H,m,H-7),4.47-4.51(2H,m,OCH ₂ CH ₃),3.11-3.15(2H,m,CH ₂ CH ₃),1.40-1.43(3H,m,OCH ₂ CH ₃),1.29-1.32 (3H,m,CH ₂ CH ₃)
13	11.14(1H,s,-NH),8.79(1H,s,H-4),8.15-8.17(1H,d,J=7.5Hz,H-8),7.64-7.66(1H,d,J=8Hz,H-5),7.51-7.54(1H,m,H-6),7.25-7.31(1H,m,H-7),4.42-4.46(2H,m,OCH ₂ CH ₃), 2.76-2.79(2H,m,Ar-CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.45-1.51(2H,m,ArCH ₂ CH ₂ CH ₃),1.25-1.32(3H,m,OCH ₂ CH ₃),0.37-0.43(3H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃)
14	8.91(1H,s,NH),8.86(1H,s,H-4),8.20-8.21(1H,d,J=8Hz,H-8),7.90-7.91(2H,m,H-5,H-6) 7.58-7.60(2H,m,H-7,Ar-H),7.54-7.57(2H,m,Ar-H),7.41-7.44(1H,m,Ar-H),7.35-7.37 (1H,m,Ar-H),4.04(3H,s,OCH ₃)
15	9.40(1H,s,NH),8.76(1H,s,H-4),8.15-8.16(1H,d,J=8Hz,H-8),7.69-7.70(2H,d,J=8.5Hz,H-5,H-6),7.54-7.56(2H,m,H-7,Ar-H),7.31-7.34(1H,m,Ar-H),6.75-6.77(2H,d,J=8.5Hz,Ar-H),4.00(3H,s,OCH ₃),3.69(3H,s,Ar-OCH ₃)
16	9.51(1H,s,NH),8.83(1H,d,J=8Hz,H-4),8.20-8.21(1H,d,J=8Hz,H-8),7.83-7.85(2H,d,J=8.5Hz,H-5,H-6),7.60-7.61(2H,m,H-7,Ar-H),7.38-7.39(1H,m,Ar-H),7.03-7.04(2H,d,J=8Hz,Ar-H),4.06(3H,s,OCH ₃)
18	11.74(1H,s,NH),9.29(1H,s,H-4),8.89(1H,s,H-1),8.20-8.22(1H,d,J=8.0Hz,H-8),7.86-7.87(1H,d,J=8.5Hz,H-5),7.58-7.62(1H,m,H-6),7.33-7.36(1H,m,H-7),4.51-4.54(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.81-1.87(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.48-1.56(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CH ₃),0.97-1.00(3H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃)
25	9.47 (1H, s, NH), 9.03 (1H, s, H-4), 8.32-8.34 (1H, d, J=8Hz, H-1), 8.26-8.28 (1H, d, J=8.5Hz, H-8), 8.19-8.20 (2H, m, H-5), 7.67-7.70 (1H, m, H-6), 7.47-7.51 (1H, m, H-7), 5.29 (2H, s, CH ₂), 2.16 (3H, s, CH ₃)

3,9-二取代 β -咔啉类生物碱的合成

实验仪器及材料

实验仪器

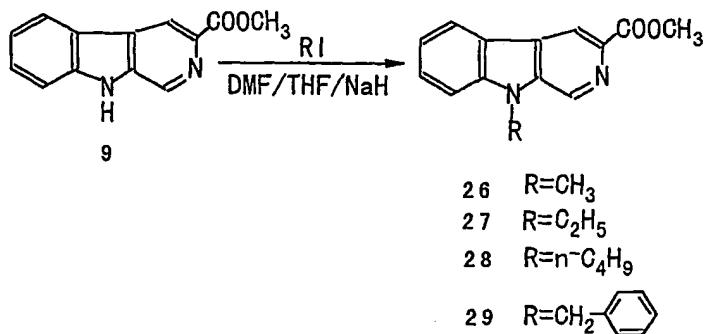
5 如前所述

化学试剂

氢化钠（德国 Merck-Schuchardt 公司）；碘甲烷（分析纯，浙江玉环生化试剂厂）；碘乙烷（分析纯，浙江玉环生化试剂厂）；碘代正丁烷（化学纯，中国医药集团上海化学试剂公司）；溴化苄（化学纯，中国医药集团上海化学试剂公司）；1-溴-3-苯基丙烷（美国 ACROS 有机试剂公司）， α -溴-2,3,4,5,6-五氟甲苯（美国 ACROS 有机试剂公司）；2-溴-乙酰苯酮（美国 ACROS 有机试剂公司）；2-溴-4-苯基-乙酰苯酮（美国 ACROS 有机试剂公司）；四氢铝锂（美国 ACROS 有机试剂公司）；其余试剂均为国产化学纯和分析纯。

合成路线及操作步骤

合成路线 I



20

实施例 49 9-取代- β -咔啉-3-羧酸酯合成的操作步骤

在 250ml 圆底烧瓶中分别加入 β -咔啉-3-羧酸酯(10mmol)，50ml DMF，30ml THF，室温搅拌至溶液澄清，然后加入(50mmol) NaH，25 搅拌至无气泡产生，滴加卤代烷烃或芳香烃(60mmol)，室温或加热搅拌反应 5h。反应完毕，减压蒸除 THF，加入 200ml 2N 盐酸水溶液，

甲苯萃取，水相用饱和碳酸氢钠溶液中和，然后乙酸乙酯萃取，合并萃取液，水洗，饱和盐水洗，干燥，过滤，减压浓缩至干，残留物硅胶柱层析，乙酸乙酯作流动相洗脱，TLC 跟踪检测，收集液浓缩，乙醚/石油醚重结晶。实施例 50 - 61 均按上述操作步骤操作。

5

实施例 50 9-甲基-β-咔啉-3-羧酸甲酯 (26)：得白色针状晶体 1.8g，收率 75%。 m.p.215-216℃。

10

实施例 51 9-乙基-β-咔啉-3-羧酸甲酯 (27)：得白色针状晶体 2.0g，收率 79%， m.p.155-156℃。

实施例 52 9-丁基-β-咔啉-3-羧酸甲酯 (28)：得白色针状晶体 2.3g，收率 82%。 m.p.181-183℃。

15

实施例 53 9-苯甲基-β-咔啉-3-羧酸甲酯 (29)：得白色晶体 2.3g，收率 73%。 m.p.187-188℃。

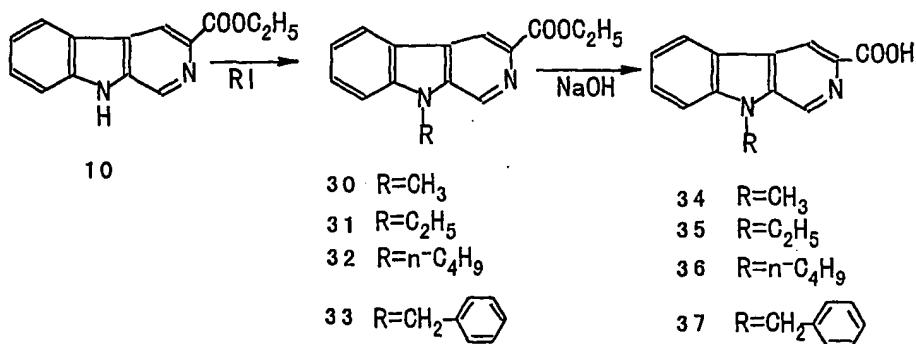
实施例 54 9-甲基-β-咔啉-3-羧酸乙酯 (30)：得白色针状晶体 1.9g，收率 75%。 m.p.139-140℃。

20

实施例 55 9-乙基-β-咔啉-3-羧酸乙酯 (31)：得白色针状晶体 1.8g，收率 67%。 m.p.117-118℃。

合成路线 II

25



实施例 56 9-丁基- β -咔啉-3-羧酸乙酯 (32)：得白色针状晶体 2.3g，收率 78%。m.p.76-77℃。

5 实施例 57 9-苯甲基- β -咔啉-3-羧酸乙酯 (33)：

在 100ml 圆底烧瓶中分别加入 β -咔啉-3-羧酸乙酯 8(4.8g, 20mmol), 80ml DMF, 100ml THF, 室温搅拌 15min, 然后加入 60% 氢化钠 (2.4g, 60mmol), 搅拌至无气泡产生, 加溴化苄 (15ml), 加热回流约 12hr. 然后按化合物 29 的合成方法操作, 得白色晶体 4.6g, 收率 70%。m.p.126-127℃。

实施例 58 9-甲基- β -咔啉-3-羧酸丁酯 (38)：得白色针状晶体 2.0g，收率 70%， m.p.235-238℃

15 实施例 59 9-乙基- β -咔啉-3-羧酸丁酯 (39)：得白色针状晶体 2.0g，收率 65%， m.p.86-88℃

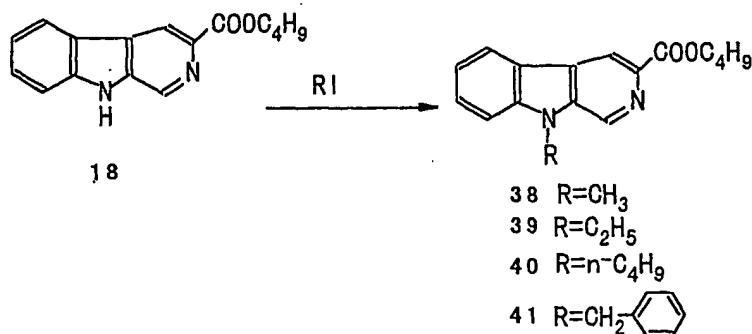
实施例 60 9-丁基- β -咔啉-3-羧酸丁酯 (40)：得白色针状晶体 2.2g，收率 74%。m.p.94-95℃。

20

实施例 61 9-苯甲基- β -咔啉-3-羧酸丁酯 (41)：得白色晶体 1.2g，收率 67%。m.p.104-105℃。

合成路线 III

25



实施例 62 9-取代-β-咔啉-3-羧酸合成的操作步骤

在 250ml 圆底烧瓶中加入 9-取代-β-咔啉-3-羧酸酯 (20mmol)、水 200ml、乙醇 100ml、氢氧化钠 (4.0g, 100mmol)，加热回流 2 h，
5 冷却，用 5N 盐酸调 PH 值至 6，减压蒸除乙醇，即析出淡黄色固体，冷却，过滤，水洗，干燥。实施例 63 - 66 均按上述操作步骤操作。

实施例 63 9-甲基-β-咔啉-3-羧酸 (34)：得淡黄色固体，收率 99%，
m.p.267-269℃。

10

实施例 64 9-乙基-β-咔啉-3-羧酸 (35)：得淡黄色固体，收率 98%，
m.p.201-202℃。

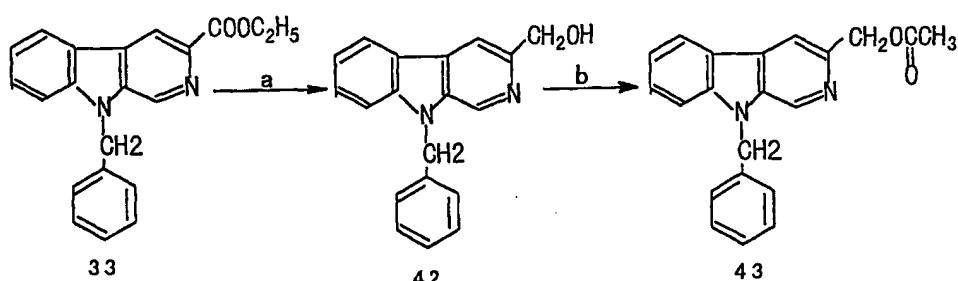
实施例 65 9-丁基-β-咔啉-3-羧酸 (36)：

15 在 100ml 圆底烧瓶中加入化合物 32 (3.0g, 10mmol)、水 100ml、乙醇 50ml、氢氧化钠 (2.0g, 50mmol)，加热回流 2hr，然后按化合物 34 的合成方法操作，得淡黄色固体 2.7g，收率 99%，m.p.182-184℃。

20 **实施例 66 9-苯甲基-β-咔啉-3-羧酸 (37) 得黄色固体，收率 94%，**
m.p.261-262℃。

合成路线 IV

25



a) LiAlH4, THF; b) HAc

表 14 3,9-二取代的- β -咔啉-3-羧酸酯衍生物的 $^1\text{H-NMR}$ 数据

Comp.	$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3)
26	8.94(1H,s,Ar-H),8.88(1H,s,Ar-H),8.20-8.21(1H,d,J=7.5Hz,Ar-H),7.65-7.68 (1H,m,Ar-H),7.50-7.52(1H,d,J=8Hz,Ar-H),7.36-7.39(1H,m,J=8Hz,Ar-H),4.06(3H,s,-OCH ₃),4.00(3H,s, NCH ₃)
27	8.90-9.00(2H,m,Ar-H),8.21-8.23(1H,d,J=8Hz,Ar-H),7.65-7.68(1H,m,Ar-H),7.52-7.54(1H,d,J=8Hz,Ar-H),7.36-7.39(1H,m,Ar-H),4.51(2H,s,NCH ₂ CH ₃),4.07(3H,s,OCH ₃),1.52(3H,s,NCH ₂ CH ₃)
28	8.94(1H,s,H-4),8.89(1H,s,H-1),8.19-8.21(1H,d,J=7Hz,H-8),7.62-7.65(1H,m,H-5),7.50-7.52(1H,d,J=7.5Hz,H-6),7.34-7.37(1H,m,H-7),4.41-4.44(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CH ₃),4.06(3H,s,OCH ₃),1.87-1.93(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.35-1.42(2H,m,CH ₂ CH ₂ -CH ₂ CH ₃),0.93-0.96(3H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃)
29	8.89-8.90(2H,d,J=4Hz,H-4,H-1),8.21-8.22(1H,d,J=8Hz,H-8),7.58-7.61(1H,m,H-5),7.47-7.48(1H,d,J=8.5Hz,H-6),7.35-7.38(1H,m,H-7),7.24-7.28(3H,m,Ar-H),7.13-7.15 (2H,m,Ar-H),5.60(2H,s,CH ₂ -Ar),4.05(3H,s,OCH ₃)
30	8.94(1H,s,H-4),8.86(1H,s,H-1),8.19-8.20(1H,d,J=7.5Hz,H-8),7.66-7.67(1H,m,H-5),7.49-7.51(1H,d,J=8.5Hz,H-6),7.35-7.37(1H,m,H-7),4.52-4.56(2H,m,OCH ₂ CH ₃),3.98 (3H,s,NCH ₃),1.48-1.51(3H,s,OCH ₂ CH ₃)
31	8.93(1H,s,H-4),8.86(1H,s,H-1),8.18-8.21(1H,d,J=8Hz,H-8),7.62-7.64(1H,m,H-5),7.48-7.50(1H,d,J=8Hz,H-6),7.33-7.36(1H,m,H-7),4.42-4.56(4H,m,OCH ₂ CH ₃ ,NCH ₂ CH ₃),1.46-1.52(6H,m,OCH ₂ CH ₃ ,NCH ₂ CH ₃)
32	8.98(1H,s,H-4),8.89(1H,s,H-1),8.21-8.23(1H,d,J=8Hz,H-8),7.63-7.66(1H,m,H-5),7.51-7.53(1H,d,J=8.5Hz,H-6),7.36-7.38(1H,m,H-7),4.52-4.56(2H,m,OCH ₂ CH ₃),4.42-4.44(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.88-1.94(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.49-1.52(3H,m, OCH ₂ CH ₃),1.35-1.42(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),0.93-0.96(3H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃)
33	8.91(2H,m,H-4,H-1),8.23-8.25(1H,d,J=8Hz,H-8),7.59-7.62(1H,m,H-5),7.49-7.50(1H,d,J=8Hz,H-6),7.36-7.39(1H,m,H-7),7.25-7.27(3H,s,Ar-H),7.14-7.16(2H,m,Ar-H),5.62(2H,s,CH ₂ -Ar),4.51-4.55(2H,m,-OCH ₂ CH ₃),1.47-1.50(3H,m,OCH ₂ CH ₃)
34	9.19(1H,s,H-4),9.12(1H,s,H-1),8.42-8.44(1H,d,J=8.0Hz,H-8),7.81-7.88(2H,m,H-5, H-6),7.50-7.53(1H,m,H-7),4.16(1H,s,N CH ₃)

35	9.16(1H,s,H-4),8.97(1H,s,H-1),8.31-8.33(1H,d,J=8.0Hz,H-8),7.75-7.81(2H,m,H-5, H-6),7.43-7.46(1H,m,H-7),4.63-4.67(1H,s,NCH ₂ CH ₃),1.46-1.52(1H,s,NCH ₂ CH ₃)
36	9.14(1H,s,H-4),8.94(1H,s,H-1),8.42-8.44(1H,d,J=8.0Hz,H-8),7.77-7.79(1H,d, =8.5Hz,H-5),7.65-7.68(1H,m,H-6),7.34-7.37(1H,m,H-7),4.56-4.59(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.79-1.85(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.28-1.32(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 0.87-0.90(3H,m,,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃)
37	9.15(1H,s,H-4),8.96(1H,s,H-1),8.44-8.45(1H,d,J=8.0Hz,H-8),7.79-7.80(1H,d,J= 8.0Hz,H-5),7.63-7.66(1H,m,H-6),7.35-7.38(1H,m,H-7),7.22-7.31(5H,m,Ar-H),5.85 (2H,s,NCH ₂ Ar)
38	8.94(1H,s,H-4),8.83(1H,s,H-1),8.18-8.20(1H,d,J=7.5Hz,H-8),7.63-7.66(1H,m,H-5), 7.48-7.50(1H,d,J=8.5Hz,H-6),7.34-7.37(1H,m,H-7),4.46-4.49(2H,m,OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),3.97(3H,s,NCH ₃),1.84-1.90(2H,m,J=7Hz,OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.48- 1.56(2H,m,OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),0.99-1.02(3H,m,OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃)
39	9.02(1H,s,H-4),8.86(1H,s,H-1),8.20-8.22(1H,d,J=8Hz,H-8),7.63-7.67(1H,m,H-5), 7.51-7.53(1H,d,J=7.5Hz,H-6),7.35-7.38(1H,m,H-7),4.47-4.51(4H,m,OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ ,NCH ₂ CH ₃),1.84-1.90(2H,m,OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.49- 1.56(2H,m,OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),0.99-1.02(3H,m,OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃)
40	8.95(1H,s,H-4),8.85(1H,s,H-1),8.19-8.20(1H,d,J=7Hz,H-8),7.60-7.64(1H,m,H-5), 7.49-7.50(1H,d,J=8.5Hz,H-6),7.32-7.36(1H,m,H-7),4.47-4.49(2H,m,OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),4.37-4.42(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.84- 1.92(4H,m,OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ ,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.49- 1.56(2H,m,OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.34-1.40(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),0.99-1.02(3H,m,OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),0.92-0.95(3H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃)
41	8.89((1H,s,H-4),8.85(1H,s,H-1),8.19-8.20(1H,d,J=8Hz,H-8),7.56-7.59(1H,m,H-5), 7.45-7.46(1H,d,J=8.5Hz,H-6),7.33-7.36(1H,m,H-7),7.22-7.26(3H,m,Ar-H),7.11-7.13 (2H,m,Ar-H),5.56(2H,s,-CH ₂ -Ar),4.45-4.48(2H,m,-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.82-1.88 (2H,m,-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.47-1.54(2H,m,OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃),0.98-1.01(3H,m, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃)
42	8.73(1H,s,H-4),8.13-8.15(1H,d,J=8Hz,H-1),7.96(1H,s,H-8),7.54-7.58(1H,m,H-5), 7.41-7.43(1H,d,J=8.5Hz,H-6),7.28-7.31(1H,m,H-7),7.23-7.27(3H,m,Ar-H),7.11-7.12 (2H,m,Ar-H),5.51(2H,s,CH ₂ Ar),4.94(2H,s,CH ₂ OH),4.01(1H,s,CH ₂ OH)
43	9.01(1H,s,H-4),8.30-8.31(1H,d,J=8Hz,H-1),8.20(1H,s,H-8),7.73-7.75(1H,d,J=8.5Hz,H-

	5), 7.58-7.61(1H,m,H-6), 7.19-7.31(6H,m,H-7,Ar-H), 5.76(2H,s,NCH ₂ Ar), 5.28(2H,s,CH ₂), 2.11(3H,s,CH ₃)
44	8.96(1H,s,H-4), 8.91(1H,s,H-1), 8.22-8.24(1H,m,H-8), 7.60-7.64(1H,m,H-5), 7.49-7.55(3H,m,H-6,H-7,Ar-H), 7.31-7.40(4H,m,Ar-H), 7.25-7.29(3H,m,Ar-H), 7.12-7.14(2H,m,Ar-H), 5.63(2H,s,OCH ₂ Ar), 5.52(2H,s,NCH ₂ Ar)
45	8.89(2H,m,H-4,H-1), 8.20-8.22(1H,d,J=7.5Hz,H-8), 7.61-7.64(1H,m,H-5), 7.41-7.42(1H,m,H-6), 7.34-7.37(1H,m,H-7), 7.26-7.30(2H,m,Ar-H), 7.19-7.22(1H,m,Ar-H), 7.13-7.15(2H,m,Ar-H), 4.52-4.57(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar), 4.41-4.44(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar), 2.70-2.73(2H,m,OCH ₂ CH ₃), 2.24-2.30(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar) 1.49-1.52(3H,m,OCH ₂ CH ₃)
46	9.07(1H,s,H-4), 8.86(1H,s,H-1), 8.19-8.21(1H,d,J=8Hz,H-8), 7.65-7.68(1H,m,H-5), 7.59-7.61(1H,d,J=8.5Hz,H-6), 7.38-7.41(1H,m,H-7), 5.67(2H,s,CH ₂ -Ar), 4.52-4.56(2H,m,OCH ₂ CH ₃), 1.49-1.51(3H,m,OCH ₂ CH ₃)
47	8.73(1H,s,H-4), 8.68(1H,s,H-1), 8.18-8.19(1H,d,J=7.5Hz,H-8), 7.52-7.55(1H,m,H-5), 7.11-7.42(7H,m,H-6,H-7,Ar-H), 5.51-5.55(2H,s,CH ₂ COAr), 4.24-4.28(2H,m,OCH ₂ CH ₃), 1.25-1.31(3H,m,OCH ₂ CH ₃)
48	9.13(1H,s,H-4), 9.00(1H,s,H-1), 8.46-8.48(1H,d,J=7.5Hz,H-8), 7.76-7.78(1H,d,J=8.0Hz,H-5), 7.69-7.72(1H,m,H-6), 7.38-7.41(1H,m,H-7), 7.21-7.26(2H,m,Ar-H), 7.13-7.17(3H,m,Ar-H), 4.63-4.66(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar), 2.49-2.51(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar), 2.14-2.20(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar)
49	8.11-8.13(1H,m,H-4), 8.00-8.02(2H,m,H-1,H-8), 7.69-7.73(1H,m,H-5), 7.69-7.72(1H,m,H-6), 7.38-7.41(1H,m,H-7), 7.21-7.26(2H,m,Ar-H), 7.13-7.17(3H,m,Ar-H), 4.63-4.66(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar),
50	9.28(1H,s,H-4), 9.16(1H,s,H-1), 8.57-8.58(1H,d,J=7.5Hz,H-8), 8.16-8.18(2H,d,J=8.5Hz,H-5,H-6), 7.64-7.81(5H,m,H-7,Ar-H), 7.43-7.46(1H,m,Ar-H), 6.45(2H,s,NCH ₂ -COAr)
51	9.61(1H,s,NH), 9.03(1H,s,H-4), 8.82(1H,s,H-1), 8.40-8.42(1H,d,J=7.5Hz,H-8), 7.75-7.76(1H,d,J=8.5Hz,H-5), 7.64-7.67(1H,m,H-6), 7.32-7.35(1H,m,H-7), 4.58-4.62(2H,m,NCH ₂ CH ₃), 4.54(2H,s,NH ₂), 1.37-1.40(3H,m,NCH ₂ CH ₃)
52	9.62(1H,s,NH), 9.04(1H,s,H-4), 8.85(1H,s,H-1), 8.43-8.45(1H,d,J=8Hz,H-8), 7.77-7.79(1H,d,J=8.5Hz,H-5), 7.61-7.65(1H,m,H-6), 7.33-7.36(1H,m,H-7), 7.21-7.30(5H,m,ArH), 5.83(2H,s,NCH ₂ Ar), 4.53-4.54(2H,s,NH ₂)

53	8.67(1H,s,H-4),8.55(1H,s,H-1),8.16-8.17(1H,d,J=8Hz,H-8),7.56-7.59(1H,m,H-5), 7.40-7.42(1H,d,J=8Hz,H-6),7.23-7.26(1H,m,H-7),4.37-4.41(2H,m,NCH ₂ CH ₃),3.87 (3H,s,OCH ₃)1.45-1.48(3H,m,NCH ₂ CH ₃)
54	8.68(1H,s,H-4),8.59(1H,s,H-1),8.15-8.17(1H,d,J=8Hz,H-8),7.55-7.59(1H,m,H-5), 7.39-7.40(1H,d,J=8.5Hz,H-6),7.23-7.26(1H,m,H-7),4.32-4.38(4H,m,NCH ₂ CH ₃ , OCH ₂ CH ₃),1.41-1.47(6H,m,NCH ₂ CH ₃ ,OCH ₂ CH ₃)
55	8.88(1H,s,H-4),8.78(1H,s,H-1),8.21-8.22(1H,d,J=7.5Hz,H-8),8.06-8.08(2H,d, J=8Hz,H-5,H- 6),7.67-7.70(1H,m,H-7),7.54-7.60(3H,m,Ar-H),7.35-7.38(1H,m,Ar-H),7.31- 7.32(1H,d,d=8Hz,Ar-H),5.79(2H,s,NCH ₂ -Ar),4.51-4.55(2H,m,OCH ₂ CH ₃),1.47-1.50(3H,m, OCH ₂ CH ₃)

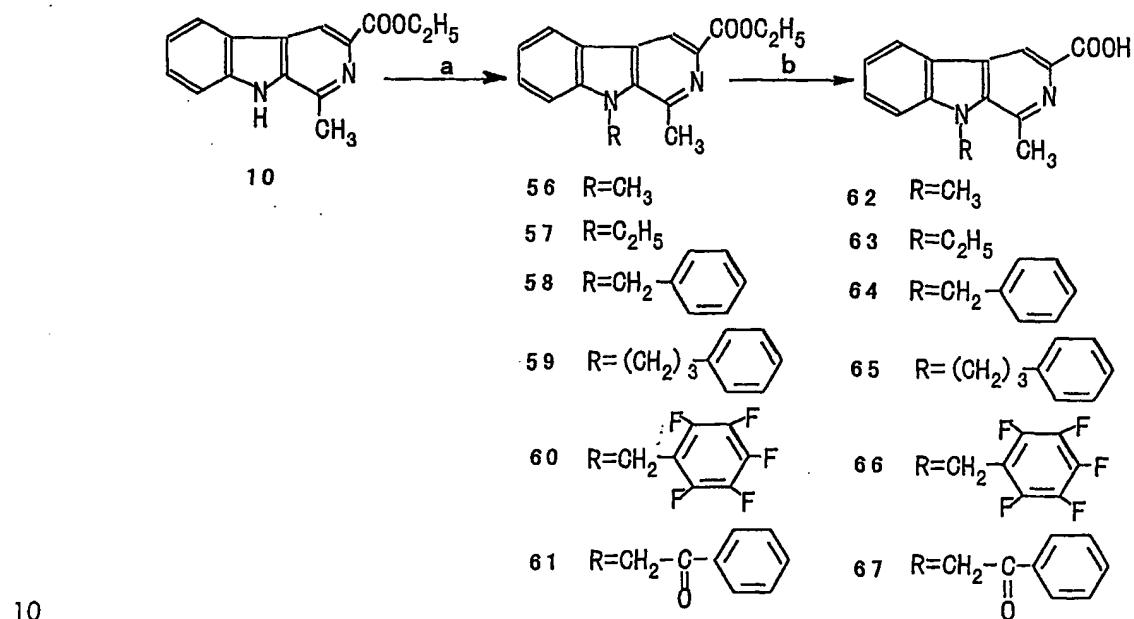
1,3,9-三取代 β -咔啉类生物碱的合成

实验仪器及试剂

5 实验仪器和实验试剂如上所述相同。

合成路线及操作步骤

合成路线 I



实施例 84 9-取代的 1-甲基-β-咔啉-3-羧基乙酯合成的操作步骤

1-取代-β-咔啉-3-羧酸乙酯 (10mmol) 与 DMF (50ml) 混合，室温搅拌至溶液澄清，然后加入 60% 氢化钠 (50mmol)，搅拌 5min，然后加入卤代烷烃或芳香烃 (50mmol)，室温反应或加热回流，TLC 5 跟踪检测。反应毕，将反应混合物倒入冷水中，乙酸乙酯萃取，水洗，饱和盐水洗，干燥，活性炭脱色，减压浓缩至干，50ml 无水乙醇溶解，用浓盐酸调 pH 至 3-4，浓缩，丙酮/乙醚重结晶，过滤得盐酸盐。将盐酸盐固体加入 100ml 水和乙酸乙酯的混合溶液，碳酸氢钠中和，静置，10 分出乙酸乙酯层，水相乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，活性炭脱色，过滤，浓缩，残留物乙酸乙酯溶解，硅胶柱层析，乙酸乙酯作流动相，TLC 跟踪检测，收集液浓缩，乙醚重结晶。实施例 85-96 均按上述实验操作步骤操作。

15 实施例 85 1,9-二甲基-β-咔啉-3-羧基乙酯 (56)：得白色晶体 2.2g，收率 82%。m.p.141-142℃。

实施例 86 9-乙基-1-甲基-β-咔啉-3-羧基乙酯 (57)：白色晶体 2.3g，收率 81%，m.p.96-98℃。

20 实施例 87 9-苯甲基-1-甲基-β-咔啉-3-羧基乙酯 (58)：

化合物 10 (2.54g, 10mmol) 与 DMF (50ml)，室温搅拌至溶液澄清，然后加入 60% 氢化钠 (1.2g)，搅拌 5min，然后加入溴化苄 (6ml)，TLC 跟踪检测，室温反应 12h。反应毕，将反应混合物倒入冷水中，EA 萃取，水洗，饱和盐水洗，干燥，活性炭脱色，减压浓缩至干，50ml 无水乙醇溶解，通入干燥氯化氢气体至溶液 pH 为 3-4，浓缩，丙酮/乙醚重结晶，过滤得盐酸盐，加入 100ml 水溶解，碳酸氢钠中和，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，活性炭脱色，过滤，浓缩，过硅胶层析柱，乙酸乙酯洗脱，乙醚重结晶，。将盐酸盐固体白色晶体 2.5g，收率 73%。m.p.155-156℃。

30

实施例 88 9-苯丙基-1-甲基-β-咔啉-3-羧基乙酯 (59)：

化合物 10 (2.54g, 10mmol) 与 DMF (50ml)，室温搅拌至溶

液澄清，然后加入 60% 氢化钠 (1.2g)，搅拌 5min，然后加入 1-溴-3-苯基丙烷 (10ml)，TLC 跟踪检测，室温反应约 15h。然后按化合物 58 的合成方法操作得白色晶体 2.8g，收率 75%，m.p.101-102℃。

5 实施例 89 9-(2',3',4',5',6'-五氟)苯甲基-1-甲基-β-咔啉-3-羧基乙酯 (60)：

化合物 10 (1.3g, 10mmol) 与 DMF (50ml)，室温搅拌至溶液澄清，然后加入 60% 氢化钠 (1.2g)，搅拌 5min，然后加入 α-溴-2,3,4,5,6-五氟甲苯 (2ml)，TLC 跟踪检测，室温反应约 1hr。然后按化合物 58 的合成方法操作，得白色块状晶体 1.5g，收率 68%。
10 m.p.145-146℃。

实施例 90 9-苯乙酮基-1-甲基-β-咔啉-3-羧酸乙酯 (61)：得白色絮状固体 1.6g，收率 43%。m.p.219-220℃。

15

实施例 91 1-丙基-9-甲基-β-咔啉-3-羧基乙酯 (68)：得白色晶体 2.2g，收率 74%。m.p.108-109℃。

20

实施例 92 1-丙基-9-乙基-β-咔啉-3-羧基乙酯 (69)：得白色晶体 2.0g，收率 65%。m.p.86 - 87℃。

实施例 93 9-苯甲基-1-丙基-β-咔啉-3-羧基乙酯 (70)：得白色晶体 1.8g，收率 64%。m.p.158 - 159℃。

25

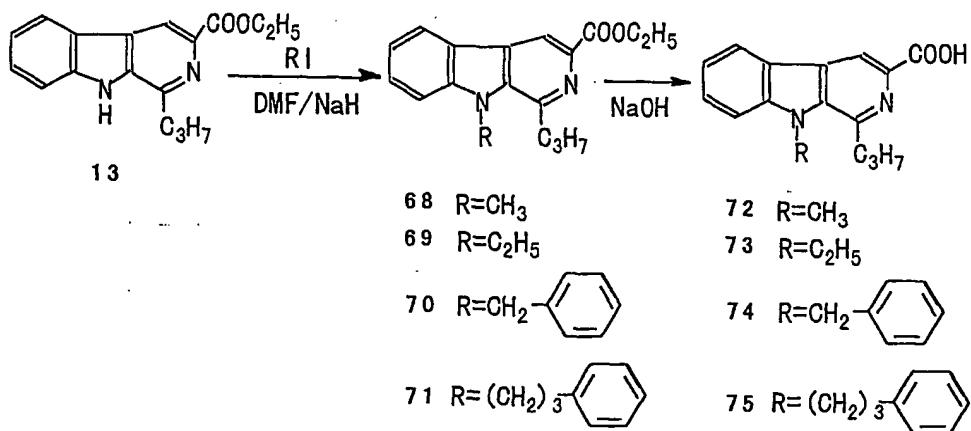
实施例 94 9-苯丙基-1-丙基-β-咔啉-3-羧基乙酯 (71)：得白色晶体 1.7g，收率 57%。m.p.92 - 93℃。

实施例 95 1-苯基-9-甲基-β-咔啉-3-羧基甲酯 (76)：得白色晶体 2.4g，收率 76%。m.p.205-207℃。

30

实施例 96 1-苯基-9-乙基-β-咔啉-3-羧基甲酯 (77)：得白色晶体 2.3g，收率 69%。m.p.169-170℃。

合成路线 II



5

实施例 97 1,9-取代的 β -呋啉-3-羧酸合成的操作步骤

1,9-二取代的 β -呋啉-3-羧基酯 (10mmol)、水 (100ml)、乙醇 (50ml) 和氢氧化钠 (50mmol) 混合，加热回流 2 h，5M HCl 调节 pH 至 6，减压蒸除乙醇，析出浅黄色固体，冷却，过滤，水洗，干燥。

10 实施例 98 - 102 均按上述实验操作步骤操作。

实施例 98 1,9-二甲基- β -呋啉-3-羧酸 (62)：得浅黄色固体 0.58g，收率 97%。mp.262-264℃。

15

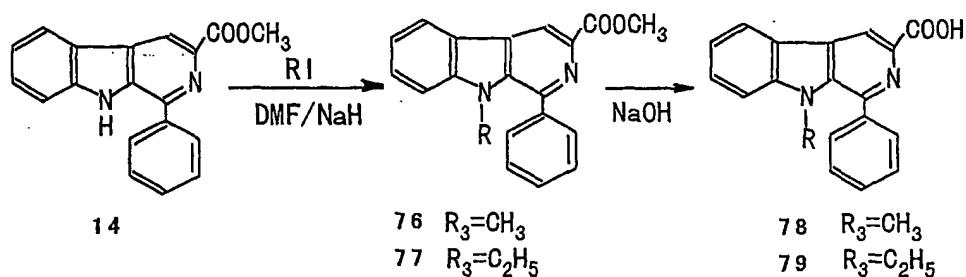
实施例 99 9-乙基-1-甲基- β -呋啉-3-羧酸 (63)：得浅黄色固体 0.62g，收率 97%。mp.243-245℃。

实施例 100 9-苯甲基-1-甲基- β -呋啉-3-羧酸 (64)：得浅黄色固体 0.78g，收率 98%。m.p.246-248℃。

实施例 101 9-苯丙基-1-甲基- β -呋啉-3-羧酸 (65)：得浅黄色固体 0.84g，收率 97%。m.p.186-188℃。

实施例 102 9-(2',3',4',5,'6'-五氟)苯甲基-1-甲基-β-咔啉-3-羧酸
(66)：得灰白色固体 1.0g，收率 98%。m.p.191-193
℃。

5 合成路线 III



实施例 103 9-苯乙酮基-1-甲基-β-咔啉-3-羧酸 (67)：得白色固体 0.84g，收率 98%。m.p. > 270℃。

实施例 104 9-甲基-1-丙基-β-咔啉-3-羧酸(72): 得浅黄色固体 0.52g, 收率 97%。m.p.181-183℃。

15 实施例 105 1-丙基-9-乙基- β -咔啉-3-羧酸(73): 得浅黄色固体 0.54g, 收率 96%。m.p.189 - 191℃。

实施例 106 9-苯甲基-1-丙基-β-咔啉-3-羧酸(74)：得浅黄色固体 0.66g，收率 96%。m.p.193-194℃。

20

实施例 107 9-苯丙基-1-丙基-β-咔啉-3-羧酸(75)：得浅黄色固体 0.72g，收率 97%。m.p.176-178℃。

实施例 108 9-甲基-1-苯基-β-咔啉-3-羧酸(78): 得浅黄色固体 0.74g, 收率 98%。m.p.223-224℃。

实施例 109 9-乙基-1-苯基-β-咔啉-3-羧酸(79): 得浅黄色固体 0.77g,

收率 97%。m.p.194-195℃。

化合物的理化性质、TLC 和光谱学分析

5 表 15 1,3,9-取代的- β -咔啉-3-羧酸酯衍生物的物理化学数据

Comp.	结构式	FW	产率 (%)	外观	溶解度	m.p (℃)
56	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	268	82	白色晶体	溶于醇、醚、酯 氯仿等	141-142
57	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	282	81	白色晶体	溶于醇、醚、酯 氯仿等	96-98
58	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₂	344	73	白色晶体	溶于醇、醚、酯 氯仿等	155-156
59	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	372	75	白色晶体	溶于醇、醚、酯 氯仿等	101-102
60	C ₂₂ F ₅ H ₁₅ N ₂ O ₂	434	68	灰白色晶体	溶于醇、醚、酯 氯仿等	145-146
61	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₃	372	43	白色絮状固体	溶于醇、醚、酯、 氯仿等	219-220
62	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	240	97	淡黄色固体	溶于醇、DMSO	262-264
63	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂	254	97	淡黄色固体	溶于醇、DMSO	243-245
64	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂	316	98	淡黄色固体	溶于 DMSO	246-248
65	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₂	344	97	淡黄色固体	溶于 DMSO	186-188
66	C ₂₀ F ₅ H ₁₁ N ₂ O ₂	406	97	灰白色固体	溶于 DMSO	191-193
67	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₃	344	98	白色固体	溶于 DMSO	>270
68	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂	296	74	白色晶体	溶于醇、醚、酯、 氯仿等	119-110
69	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	310	65	白色晶体	溶于醇、醚、酯、 氯仿等	86-87

70	$C_{24}H_{24}N_2O_2$	372	64	白色晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	158-159
71	$C_{26}H_{28}N_2O_2$	400	57	白色晶体	溶于醇、醚、酯	92-93
72	$C_{16}H_{16}N_2O_2$	268	97	淡黄色固体	溶于醇、DMSO	181-183
73	$C_{17}H_{18}N_2O_2$	282	96	淡黄色固体	溶于醇、DMSO	189 - 191
74	$C_{22}H_{19}N_2O_2$	344	96	淡黄色固体	溶于 DMSO	193-194
75	$C_{24}H_{23}N_2O_2$	372	97	淡黄色固体	溶于 DMSO	176-178
76	$C_{20}H_{16}N_2O_2$	316	76	白色晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	205-207
77	$C_{21}H_{18}N_2O_2$	330	69	白色晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	169-170
78	$C_{19}H_{14}N_2O_2$	302	98	白色固体	溶于 DMSO	223-234
79	$C_{20}H_{16}N_2O_2$	316	97	白色固体	溶于 DMSO	194-195

表 15 1,3,9-取代的- β -咔啉-3-羧酸酯衍生物的
FAB-MS, IR 和 UV 数据

Comp.	结构式	FAB-MS m/e(M+1)	IR (KBr, cm ⁻¹)	UV (λ _{max} , nm)
56	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	269	3044,2978,2903,1713,1620 1557,1456,1369,1249,1215 1138,1030	354,338,307, 272,239
57	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	283	3359,3057,2974,2931,2902, 1687,1620,1556,1449,1368, 1342,1275,1243,1133,1026	354,338,307, 273,240
58	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₂	345	3441,3059,2967,2929,1694, 1622,1561,1455,1342,1272, 1238,1136,1029	351,337,305, 272,239
59	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	373	3059,2977,2930,2852,1694, 1620,1557,1454,1366,1341, 1257,1135,1028	355,339,308,273, 240,220
60	C ₂₂ F ₅ H ₁₅ N ₂ O ₂	435	3398,2974,2931,1708,1629 1503,1454,1341,1268,1122, 1033	346,332,301, 271,265,238
61	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₃	373	3063,3041,2998,1665,1595 1447,1330,1219,1018,711	250
62	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	241	3558,3332,2250-3250,1936, 1712,1621,1344,1215,1050	355,340,269 239
63	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂	255	3393,2250-3250,1714,1621, 1589,1366,1233,1130,1053	355,270,240, 223
64	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂	317	2250-3750,1720,1615,1340, 1206	352,338,268 239
65	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₂	345	3417,2500-3250,1740,1624, 1591,1355,1061	356,269,240

66	$C_{20}H_{11}N_2O_2$	407	3422,2250-3250,1754,1652, 1625,1592,1491,1360,1131, 1017	349,336,268, 238
67	$C_{21}H_{16}N_2O_3$	345	2250-3500,1667,1626,1370, 1104	345,334,265 239,216
68	$C_{18}H_{20}N_2O_2$	297	2957,2868,1703,1555,1466, 1367,1263,1135,1053,739	354,339,307, 272,240
69	$C_{19}H_{22}N_2O_2$	311	3052,2960,2868,1694,1555, 1446,1344,1243,1132	355,340,307, 273,240
70	$C_{24}H_{24}N_2O_2$	373	3430,2960,2934,2868,1727, 1619,1556,1462,1339,1259, 1223,1147,1052	352,337,304, 272,240
71	$C_{26}H_{28}N_2O_2$	401	3068,2994,2968,2929,2870, 1701,1620,1556,1450,1365, 1258,1132,1058	355,339,307, 273,241,201
72	$C_{16}H_{16}N_2O_2$	269	3142,3059,2960,2869,1739, 1620,1582,1470,1359,1248, 1128	356,342,269, 240
73	$C_{17}H_{18}N_2O_2$	283	3191,2965,2871,1745,1619, 1558,1456,1354,1228,1120	356,342,268, 240
74	$C_{22}H_{19}N_2O_2$	345	3064,2957,2923,2866,1752, 1643,1589,1456,1353,1209, 1130	353,339,268, 240
75	$C_{24}H_{23}N_2O_2$	373	3163,3068,2963,2933,1745, 1620,1583,1460,1362,1245, 1088	356,343,269, 240
76	$C_{20}H_{16}N_2O_2$	317	3426,3051,2944,1723,1622 1557,1493,1435,1356,1262, 1223,1129	360,346,309, 275,233

77	$C_{21}H_{18}N_2O_2$	331	3429,3054,2980,1724,1621, 1556,1429,1351,1247,1133, 1051	360,345,309, 275,234
78	$C_{19}H_{14}N_2O_2$	303	2000-3250,1754,1681,1622, 1557,1392,1262,1051	360,273,237
79	$C_{20}H_{16}N_2O_2$	317	3283,2974,1730,1620,1559, 1451,1355,1299	360,273,239

表 17 1,3,9-取代的- β -咔啉-3 羧酸酯衍生物的 1H -NMR 数据

Comp.	1H -NMR (δ , DMSO)
56	8.71(1H,s,H-4),8.14-8.16(1H,d,J=8Hz,H-8),7.60-7.63(1H,m,H-5),7.45-7.47(1H,d, J=8.5Hz,H-6),7.31-7.34(1H,m,H-7),4.50- 4.54(2H,m,OCH ₂ CH ₃),4.16(3H,s,NCH ₃),3.15(3H,s,CH ₃),1.48-1.50(3H,m,OCH ₂ CH ₃)
57	8.74(1H,s,H-4),8.16-8.18(1H,d,J=7.5Hz,H-8),7.60-7.63(1H,m,H-5),7.48-7.50(1H, d,J=8.5Hz,H-6),7.31-7.35(1H,m,H-7),4.62-4.66(2H,m,NCH ₂ CH ₃),4.50- 4.55(2H,m,OCH ₂ CH ₃),3.13(3H,s,CH ₃),1.46-1.50 (6H,m,NCH ₂ CH ₃ ,OCH ₂ CH ₃)
58	8.80(1H,s,H-4),8.22-8.23(1H,d,J=7.5Hz,H-8),7.55-7.58(1H,m,H-5),7.40-7.41(1H, d,J=8.5Hz,H-6),7.34-7.37(1H,m,H-7),7.24-7.28(3H,m,Ar-H),6.94-6.96(2H,m,Ar- H),5.85(2H,s,NCH ₂ Ar),4.50-4.54(2H,m,OCH ₂ CH ₃),2.96(3H,s,CH ₃),1.47- 1.50(3H,m,OCH ₂ CH ₃)
59	8.73(1H,s,H-4),8.15-8.17(1H,d,J=7.5Hz,H-8),7.56-7.59(1H,m,H-5),7.18-7.35(7H,m,H-6,H- 7,Ar-H),4.49-4.58(4H,m,OCH ₂ CH ₃ ,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar),2.97(3H,s,CH ₃), 2.74-2.77(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar),2.14-2.20(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar),1.47- 1.50(3H,m,OCH ₂ CH ₃)
60	8.75(1H,s,H-4),8.17-8.19(1H,d,J=8.5Hz,H-8),7.56-7.59(1H,m,H-5),7.34-7.38(2H,m,H-6,H- 7),5.99(2H,s,NCH ₂ Ar),4.51-4.56(2H,m,OCH ₂ CH ₃),3.16(3H,s,CH ₃),1.48- 1.51(3H,m,OCH ₂ CH ₃)
62	8.89(1H,s,H-4),8.44-8.45(1H,d,J=8Hz,H-8),7.82-7.83(1H,d,J=8.5Hz,H-5),7.70- 7.73(1H,m,H-6),7.37-7.40(1H,m,H-7),4.50-4.54(3H,s,NCH ₃),3.18(3H,s,CH ₃)

63	8.89(1H,s,H-4),8.45-8.46(1H,d,J=7.5Hz,H-8),7.83-7.85(1H,d,J=8.5Hz,H-5),7.70-7.73(1H,m,H-6),7.37-7.41(1H,m,H-7),4.72-4.76(2H,m,NCH ₂ CH ₃),3.14(3H,s,CH ₃),1.40-1.42(3H,m,NCH ₂ CH ₃)
64	8.80(1H,s,H-4),8.31-8.35(1H,d,J=7.5Hz,H-8),7.65-7.68(1H,d,J=8.0Hz,H-5),7.58-7.60(1H,m,H-6),7.15-7.30(6H,m,H-7,Ar-H),5.78(2H,m,NCH ₂ Ar), 2.95(3H,s,CH ₃)
65	8.75(1H,s,H-4),8.36-8.37(1H,d,J=7.5Hz,H-8),7.68-7.69(1H,d,J=8.0Hz,H-5),7.61-7.64(1H,m,H-6),7.18-7.34(6H,m,H-7,Ar-H),4.64-4.67(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar), 2.90(3H,s,CH ₃),2.73-2.76(2H,m, CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar),2.06-2.12 (2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar)
66	8.80(1H,s,H-4),8.40-8.42(1H,d,J=8.0Hz,H-8),7.62-7.64(2H,m,H-5,H-6),7.34-7.37(1H,m,H-7),6.10(2H,s,N CH ₂ Ar),3.01-3.02(3H,s,CH ₃)
68	8.69(1H,s,H-4),8.14-8.16(1H,d,J=8Hz,H-8),7.59-7.62(1H,m,H-5),7.46-7.47(1H,d,J=8.5Hz,H-6),7.30-7.33(1H,m,H-7),4.49-4.53(2H,m,OCH ₂ CH ₃),4.11(3H,s,NCH ₃),3.36-3.39(2H,m,CH ₂ CH ₂ -CH ₃),1.87-1.92(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.46-1.49(3H,m,OCH ₂ CH ₃),1.09-1.12(3H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃)
69	8.73(1H,s,H-4),8.18-8.19(1H,d,J=8Hz,H-8),7.60-7.63(1H,m,H-5),7.50-7.52(1H,d, J=8.5Hz,H-6),7.32-7.35(1H,m,H-7),4.49-4.62(4H,m,NCH ₂ CH ₃ ,OCH ₂ CH ₃),3.30-3.34(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.87-1.95(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.45-1.49(6H,m,NCH ₂ CH ₃ ,OCH ₂ CH ₃),1.10-1.13(3H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃)
70	8.78(1H,s,H-4),8.22-8.24(1H,d,J=8Hz,H-8),7.55-7.58(1H,m,H-5),7.41-7.42(1H,d,J=8.5Hz,H-6),7.34-7.37(1H,m,H-7),7.23-7.30(3H,m,Ar-H),6.94-6.95(2H,m,Ar-H), 5.79(2H,s,NCH ₂ Ar),4.49-4.54(2H,m,OCH ₂ CH ₃),3.12-3.16(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.78-1.84(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.46-1.52(3H,m,OCH ₂ CH ₃),0.96-1.01(3H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃)
71	8.71(1H,s,H-4),8.15-8.17(1H,d,J=8Hz,H-8),7.55-7.59(1H,m,H-5),7.34-7.36(1H,d, J=8.5Hz,H-6),7.29-7.32(3H,m,H-7,Ar-H),7.18-7.25(3H,m,Ar-H),4.46-4.53(4H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar,OCH ₂ CH ₃),3.15-3.18(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃),2.74-2.77(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar),2.11-2.11-(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar),1.77-1.84(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.46-1.49(3H,m,OCH ₂ CH ₃),0.97-1.00(3H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃)

72	8.76(1H,s,H-4),8.36-8.37(1H,d,J=7.5Hz,H-8),7.75-7.77(1H,d,J=8.0Hz,H-5),7.64-7.67(1H,m,H-6),7.32-7.35(1H,m,H-7),4.17(3H,s,NCH ₃),3.35-3.38(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.85-1.89(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.04-1.07(3H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃)
73	8.77(1H,s,H-4),8.37-8.39(1H,d,J=7.5Hz,H-8),7.77-7.79(1H,d,J=8.5Hz,H-5),7.64-7.67(1H,m,H-6),7.32-7.36(1H,m,H-7),4.63-4.68(2H,m,NCH ₂ CH ₃),3.26-3.30(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.86-1.93(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.37-1.40(3H,m,NCH ₂ CH ₃),1.05-1.08(3H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃)
74	8.83(1H,s,H-4),8.43-8.45(1H,d,J=8Hz,H-8),7.70-7.71(1H,d,J=8.0Hz,H-5),7.60-7.63(1H,m,H-6),7.35-7.38(1H,m,H-7),7.22-7.29(3H,m,Ar-H),6.93-6.95(2H,m,Ar-H),5.92(2H,s,NCH ₂ Ar),3.07-3.10(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.67-1.75(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃),0.86-0.89(3H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃)
75	8.75(1H,s,H-4),8.36-8.38(1H,d,J=7.5Hz,H-8),7.71-7.72(1H,d,J=8.0Hz,H-5),7.62-7.65(1H,m,H-6),7.19-7.35(6H,m,H-7,Ar-H),4.57-4.60(2H,s,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar),3.06-3.09(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃),2.74-2.77(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar),2.05-2.11(2H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃),1.73-1.79(2H,m,NCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ar),0.92-0.96(3H,m,CH ₂ CH ₂ CH ₃)
76	8.91(1H,s,H-4),8.24-8.25(1H,d,J=7.5Hz,H-8),7.63-7.66 (3H,m,H-5,H-6,H-7),7.45-7.53(4H,m,Ar-H),7.37-7.40(1H,m,Ar-H), 4.03(3H,s,NCH ₃),3.47(3H,s,OCH ₃)
77	8.92(1H,s,H-4),8.23-8.26(1H,d,J=8Hz,H-8),7.60-7.64(3H,m,H-5,H-6,H-7),7.45-7.53(4H,m,Ar-H),7.35-7.39(1H,m,Ar-H),3.96-4.03(5H,s,NCH ₂ CH ₃ ,OCH ₃),0.98-1.01(3H,m,,NCH ₂ CH ₃)
78	8.93(1H,s,H-4),8.45-8.46(1H,d,J=7.5Hz,H-8),7.65-7.70(4H,m,H-5,H-6,H-7,Ar-H),7.56-7.60(3H,m,Ar-H),7.36-7.39(1H,m,Ar-H),3.44-3.47(3H,s,NCH ₃)
79	8.98(1H,s,H-4),8.46-8.48(1H,d,J=8Hz,H-8),7.71-7.73(1H,d,J=8Hz,H-5),7.56-7.68(6H,m,H-6,H-7,Ar-H),7.36-7.39(1H,m,Ar-H),4.02-4.06(2H,m,NCH ₂ CH ₃),0.86-0.89(3H,m,NCH ₂ CH ₃)

9-取代 β -咔啉类生物碱的合成

实验仪器和试剂

5 实验仪器

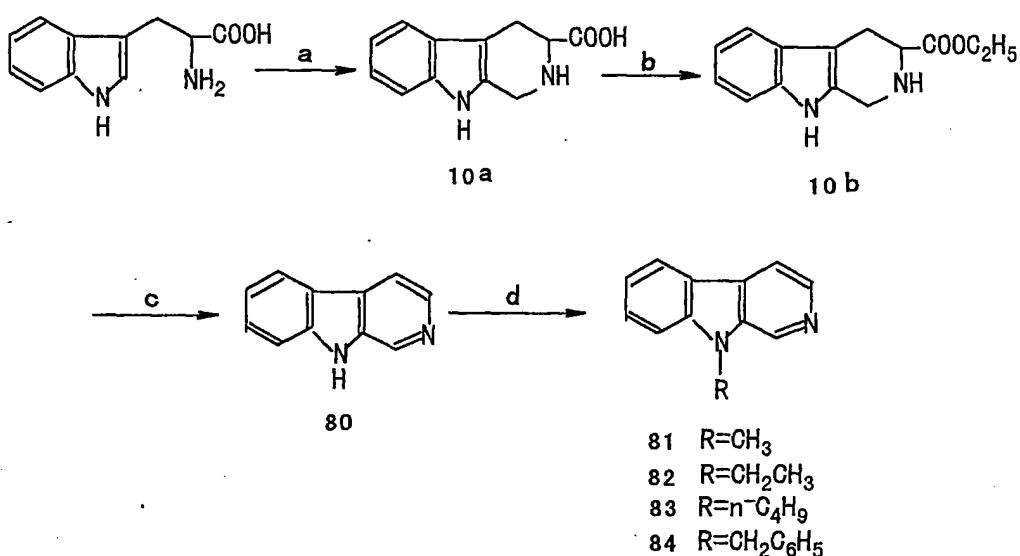
如前所述。

化学试剂

L-色氨酸（美国 ACROS 有机试剂公司）；40% 甲醛溶液（分析纯，广州化学试剂厂）；二氧化硒（美国 ACROS 有机试剂公司）；溴化苄（化学纯，中国医药集团上海化学试剂公司）；碘甲烷（分析纯，浙江玉环生化试剂厂）；碘乙烷（分析纯，浙江玉环生化试剂厂）；碘代正丁烷（化学纯，中国医药集团上海化学试剂公司）；其余试剂均为国产分析纯或化学纯。

合成路线及操作步骤

10



a) HCHO, NaOH, HCl; b) HAc, SeO₂; c) EtOH, SOCl₂ d) DMF, THF, NaH, RI

15 实施例 110 β-咔啉的合成 (80)

化合物 10b (24.4g, 0.1mol)、冰醋酸 (500ml) 混合，然后加入二氧化硒 (20g, 0.2 mol)，加热回流 12 h。减压蒸除冰醋酸，残留物加入 1M 的氢氧化钠溶液 200ml，乙酸乙酯萃取，合并有机相，1M 氢氧化钠溶液洗，水洗，饱和盐水洗，干燥，活性炭脱色，过滤，减压浓缩，乙酸乙酯重结晶，得白色固体 10.0g。收率 60%。m.p.197-198 °C (文献^[20]: 198-200 °C)

实施例 111 9-取代 β -咔啉合成的操作步骤

β -咔啉 80 (1.68g, 10mmol)、DMF (50ml) 混合，然后加入卤代烷烃或芳香烃 (50mmol)，室温搅拌反应 5 h，TLC 跟踪检测。反应完毕，反应混合物中倾入冰水中，乙酸乙酯萃取，合并有机相，水洗，饱和盐水洗，干燥，活性炭脱色，过滤，减压浓缩，残留物硅胶柱层析，用石油醚/丙酮 (2: 1) 作流动相，TLC 跟踪检测，收集液浓缩，乙醚重结晶。

10 实施例 112 9-甲基- β -咔啉 (81)：得白色针状固体 1.4g，收率 77%，
m.p.108-109℃。

实施例 113 9-乙基- β -咔啉 (82)：得黄色油状物 1.5g，收率 76%。

15 实施例 114 9-丁基- β -咔啉 (83)：得白色针状固体 1.6g，收率 71%，
m.p.78-79℃。

实施例 115 9-苯甲基- β -咔啉 (84)：得白色针状固体 1.8g。收 69%，
m.p.118-120℃。

20 化合物理化性质、TLC 和光谱学分析

表 18 9-取代的 β -咔啉衍生物的物理化学数据

Comp.	结构式	FW	产率 (%)	外观	溶解度	m.p (°C)
80	$C_{11}H_8N_2$	168	60	白色粉末状固体	溶于醇、醚、酯、氯仿等,	198-200
81	$C_{12}H_{10}N_2$	182	65	白色针状晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	108-109
82	$C_{13}H_{12}N_2$	196	76	淡黄色油状物	溶于醇、醚、酯、氯仿等	---
83	$C_{15}H_{16}N_2$	224	71	白色针状晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	78 - 79
84	$C_{18}H_{14}N_2$	258	69	白色固体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	118-120

表 19 FAB-MS,IR 和 UV 数据 9-取代的 β -咔啉衍生物

5

Comp.	结构式	FAB-MS m/e(M+1)	IR (KBr, cm ⁻¹)	UV _{λ max} (nm)
80	$C_{11}H_8N_2$	169	ND	ND
81	$C_{12}H_{10}N_2$	183	2058,1638,1503,1335,1258, 835,754,718	360,346,289, 260,236,216
82	$C_{13}H_{12}N_2$	197	3043,2960,2484,2022,1633, 1500,1461,1355,1239,831, 746,719	365,290,260, 253,218,207
83	$C_{15}H_{16}N_2$	225	3013,2957,2525, 2030,1632, 1500,1458,1331,823,745, 720	362,347,290, 237,217
84	$C_{18}H_{14}N_2$	259	3023,2939,1619,1447,1332, 1200, 1025,821,752	358,344,289, 237,212

表 20 9-取代的 β -咔啉衍生物的 $^1\text{H-NMR}$ 数据

Comp.	$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3)
81	8.88(1H,s,H-4),8.46-8.47(1H,d,J=5Hz, H-1),8.13-8.14(1H,d,J=6Hz,H-8),7.94-7.95 (1H,d,J=5Hz, H-3),7.59-7.62(1H,m,H-5),7.45-7.46(1H,d, J=8.5Hz,H-6), 7.25-7.30 (1H,m,H-7),3.93(3H,s, CH_3)
82	8.84(1H,s,H-4),8.42-8.43(1H,d,J=5Hz, H-1),8.04-8.05(1H,d,J=8Hz,H-8),7.85-7.86 (1H,d,J=5Hz,H-3),7.50-7.53(1H,m,H-5),7.34-7.36(1H,d,J=8Hz,H-6),7.20-7.23(1H,m,H-7),4.26-4.30(2H,m, CH_2CH_3),1.35-1.38(3H,m, CH_2CH_3)
83	8.86(1H,s,H-4),8.43-8.44(1H,d,J=5.5Hz,H-1),8.06-8.08(1H,d,J=8Hz,H-8),7.88- 7.89(1H,d,J=4.5Hz,H-3),7.52-7.55(1H,m,H-5),7.38-7.40(1H,d,J=8.5Hz,H-6),7.21- 7.25(1H,m,H-7),4.25-4.28(2H,m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),1.79-1.85(2H,m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $-\text{CH}_3$),1.30-1.38(2H,m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),0.86-0.91(3H,m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
84	8.84(1H,s,H-4),8.48(1H,s,H-1),8.15-8.16(1H,d,J=8Hz,H-8),7.98(1H,s,H-3),7.53- .56(1H,m,H-5),7.41-7.43(1H,d,J=8Hz,H-6),7.13-7.31(6H,m,J=8Hz,H-7,Ar- H),5.55(2H,s, CH_2Ar)

2,9-二取代 β -咔啉类生物碱的合成

5 实验仪器和试剂

实验仪器

所需实验仪器如上所述。

化学试剂

10 如上所述。

合成路线及操作步骤

实施例 116 2,9-二苯甲基- β -咔啉-3-羧酸乙酯碘盐 (85) 的合成

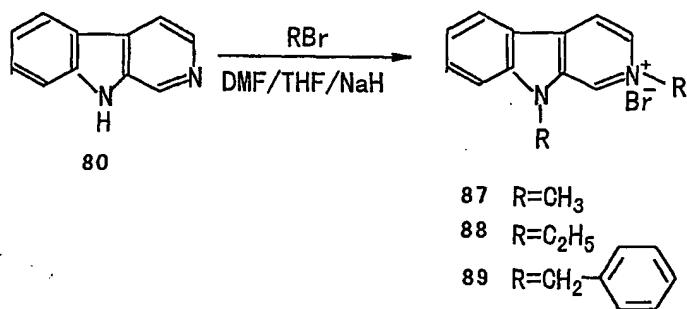
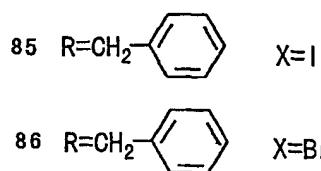
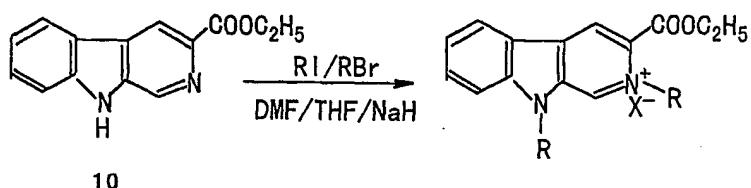
化合物 10 (1.2g, 5mmol)、DMF (50ml) 和 60% 氢化钠 (0.6g, 15mmol) 混合, 室温搅拌反应 5min, 然后加入碘化苄 (5ml), 50-60 °C 搅拌反应 2 h, 反应混合物倒入 50ml 冷水中, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得金黄色固体, 无水乙醇重结晶两次, 得金黄色固体 2.3g, 收率 84%。m.p.>270°C。

实施例 117 2,9-二苯甲基-β-咔啉-3-羧酸乙酯溴盐 (86) 的合成

化合物 10 (1.2g, 5mmol)、DMF (50ml) 和 60% 氢化钠 (0.6g, 15mmol) 混合，然后加入溴化苄 (4ml)，50-60℃ 搅拌反应 5 h，反 5 应混合物倒入 50ml 冷水中，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩，得金黄色固体，无水乙醇重结晶，得金黄色固体 1.8g，收率 72%。m.p. >270℃。

合成路线

10



实施例 118 2,9-二甲基-β-咔啉溴盐 (87) 的合成

化合物 80 (0.84g, 5mmol)、DMF (30ml) 和 60% 氢化钠 (0.3g, 15mmol) 混合，然后加入溴甲烷 (30mmol)，50-70℃ 搅拌反 0.5 h。反 15 应混合物倒入 100ml 冷水中，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩，得淡黄色固体，无水乙醇重结晶，得固体 1.2g，收率 73%。m.p.>270℃。

实施例 119 2,9-二乙基- β -咔啉溴盐 (88) 的合成

化合物 80 (0.84g, 5mmol)、DMF (30ml) 和 60% 氢化钠 (0.3g, 15mmol) 混合，然后加入溴乙烷 (30mmol)，50-60℃ 搅拌反应 2 h，
5 反应混合物倒入 100ml 冷水中，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩，得淡黄色固体，无水乙醇重结晶，得淡黄色固体 1.1g，收率 63%。
m.p.>270℃。

实施例 120 2,9-二苯甲基- β -咔啉溴盐 (89) 的合成

10 化合物 80 (0.84g, 5mmol)、DMF (30ml) 和 60% 氢化钠 (0.3g, 15mmol) 混合，室温搅拌反应 10min，然后加溴化苄 (50mmol)，50-60℃ 搅拌反应 5 h，反应混合物倒入 75ml 冷水中，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩，得黄色固体，无水乙醇重结晶，得黄色固体 1.8g，收率 76%。m.p.>270℃。

15

化合物的理化性质和光谱学分析

表 21 2,9-二取代的- β -咔啉衍生物的物理化学数据

Comp.	结构式	FW	产率 (%)	外观	溶解度	m.p. (℃)
85	C ₂₈ H ₂₅ N ₂ IO ₂	548	84	金黄色固体	溶于醇、DMSO 和水	>270
86	C ₂₈ H ₂₅ N ₂ BrO ₂	501	72	金黄色固体	溶于醇 DMSO 和水	>270
87	C ₁₃ H ₁₃ IN ₂	324	73	淡黄色固体	溶于甲醇、DMSO 和水	>270
88	C ₁₅ H ₁₇ IN ₂	352	63	淡黄色固体	溶于甲醇、DMSO 和水	>270
89	C ₂₅ H ₂₁ IN ₂	476	76	淡黄色固体	溶于甲醇、DMSO 和水	>270

20

实施例 67 9-苯甲基-3-羟甲基- β -咔啉 (42) 的合成

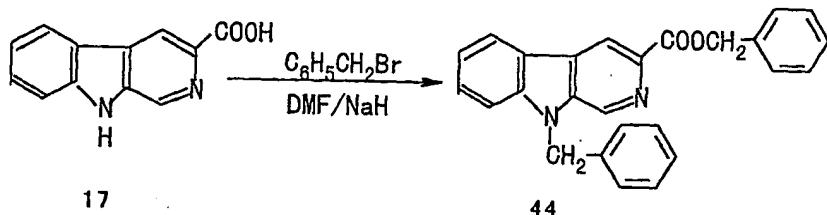
化合物 33 (3.3g, 10mmol) 与无水 THF (100ml) 混合，然后滴加到 LiAlH₄ (1.2g, 30mmol) 和无水 THF (100ml) 的混合液中，加毕，回流反应 10 h。TLC 跟踪检测反应终点。反应毕，冷却至室温，加入 10% 的氢氧化钠 50ml，搅拌 20min。乙酸乙酯萃取，水洗，食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，硅胶柱层析，乙酸乙酯洗脱，TLC 跟踪检测，收集液浓缩，乙醚重结晶，得白色固体 1.5g，收率 52%。m.p.120-122°C。

10 实施例 68 9-苯甲基-3-乙酰基氧甲基- β -咔啉 (43) 的合成

化合物 42 (1.44g, 5mmol) 与乙酸 (50ml) 混合，然后加热回流 2 h，反应完毕，减压蒸去溶剂，残留物中加水 100ml，乙酸乙酯萃取，合并有机相，水洗，饱和盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，乙醚重结晶，得白色固体 1.5g，收率 94%。m.p.141-142°C

15

合成路线 V

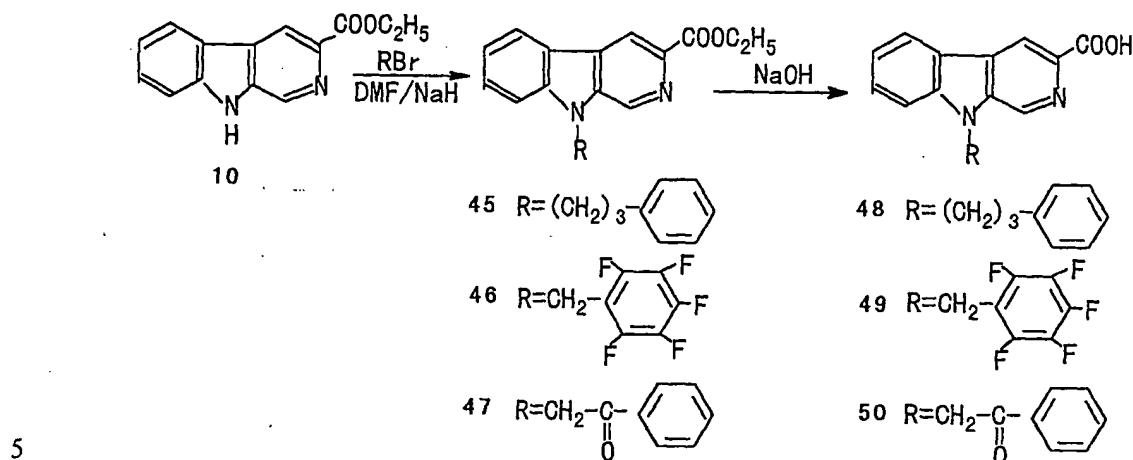


20 实施例 69 9-苯甲基- β -咔啉-3-羧酸苯甲酯 (44) 的合成

化合物 17 (2.12g, 10mmol) 与 DMF (50ml) 混合，室温搅拌 30min，然后加入 NaH (1.6g, 40mmol)，搅拌至溶液澄清。随后加溴化苄 (5ml)，室温搅拌反应 1 h。TLC 跟踪检测。反应毕，将反应混合液倒入冷水 (200ml) 中，乙酸乙酯萃取，水洗，食盐水洗，干燥，减压浓缩至干，无水乙醇溶解，浓盐酸调节 pH 至 4，浓缩至干，丙酮/乙醚重结晶，得浅黄色固体。将浅黄色固体溶于水和乙酸乙酯的混合溶液，搅拌下用饱和的碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8，分出有机相，水层乙酸乙酯萃取，干燥，活性炭脱色，过滤，浓缩，乙醚重结晶，

得白色固体 2.3g, 收率 57%。m.p.169-170℃。

合成路线 VI



实施例 70 9-苯丙基-β-咔啉-3-羧酸乙酯 (45) 的合成

化合物 10 (1.2g, 5mmol) 与 DMF (30ml) 混合, 室温搅拌 15min, 然后加入 NaH (0.6g, 15mmol), 搅拌至溶液澄清。随后加 1-溴-3-10 苯基丙烷 (2ml), 加热回流 4 h, TLC 跟踪检测。反应完毕, 减压蒸除 THF, 加入 200ml 2N 盐酸水溶液, 乙醚萃取, 水相用饱和碳酸氢钠溶液中和, 然后乙酸乙酯萃取, 合并萃取液, 水洗, 饱和盐水洗, 干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 残留物硅胶柱层析, 乙酸乙酯作流动相洗脱, TLC 跟踪检测, 收集液浓缩, 乙酸乙酯重结晶, 得白色针状晶 15 体 1.0g, 收率 56%。m.p 140-142℃。

实施例 71 9-(2',3',4',5',6'-五氟) 苯甲基-β-咔啉-3-羧酸乙酯 (46) 的合成

化合物 10 (1.2g, 5mmol) 与 DMF (30ml) 混合, 室温搅拌 15min, 20 然后加入 NaH (0.6g, 15mmol), 搅拌至溶液澄清。随后加 α-溴-2,3,4,5,6-五氟甲苯 (1ml), 室温搅拌反应 1 h, TLC 跟踪检测。然后按化合物 45 的合成方法操作, 得白色晶体 1.3g, 收率 62%。m.p 153-154℃。

实施例 72 9-苯乙酮基-β-咔啉-3-羧酸乙酯 (47) 的合成

化合物 10 (1.2g, 5mmol) 与 DMF (30ml) 混合，室温搅拌 15min，然后加入 NaH (0.6g, 15mmol)，搅拌至溶液澄清。随后加入 2-溴-乙酰苯酮 (2.0g)，加热回流 4 h，TLC 跟踪检测。然后按化合物 45 的合成方法操作，得白色晶体 0.9g，收率 50%。m.p.246-248℃。

5

实施例 73 9-取代-β-咔啉-3-羧酸合成的操作步骤

9-取代-β-咔啉-3-羧酸乙酯 (10mmol)、氢氧化钠 (50mmol)、水 (100ml) 和乙醇 (50) 混合，加热回流 2 h，将反应混合物冷却至室温，5M 盐酸调节 pH 至 6，冷却，过滤，水洗，干燥，得淡黄色固体。
10 实施例 74 - 76 均按上述实验操作步骤操作。

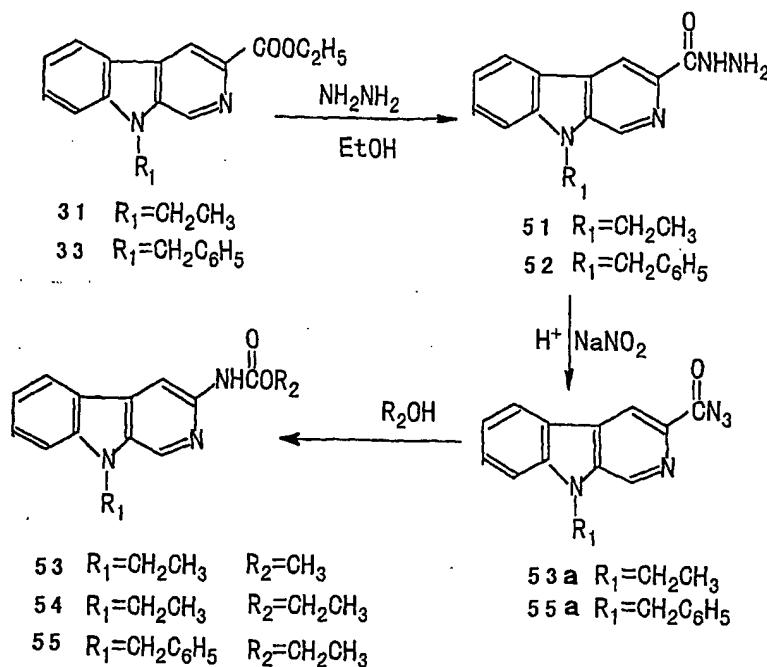
实施例 74 9-苯丙基-β-咔啉-3-羧酸(48)：得淡黄色固体，收率 97%，
m.p.213-215℃。

15 实施例 75 9-(2',3',4',5',6'-五氟) 苯甲基-β-咔啉-3-羧酸 (49)：得
白色固体，收率 98%， m.p.>270℃。

实施例 76 9-苯乙酮基-β-咔啉-3-羧酸 (50)：得淡黄色固体 1.6g，收
率 97%， m.p.>270℃。

20

合成路线 VII



5 实施例 77 9-乙基-β-咔啉-3-羧基肼(51)的合成

化合物 31 (2.7g, 10mmol) 溶于乙醇中 (50ml), 加入 85% 的水合肼 (15ml), 加热回流 6hr, 减压浓缩至 30ml, 冷却, 过滤, 乙醇洗涤, 空气中自然干燥, 得白色固体 2.0g, 收率 83%。分析用样品可以用 90% 的乙醇重结晶, 得白色发光的片状晶体, m.p. 195-196℃

10

实施例 78 9-乙基-3-(叠氮羰基)-β-咔啉(53a)的合成

在化合物 51 (2.54g, 10mmol) 和水 (200ml) 形成的混悬液中, 滴加浓盐酸 (20ml)。将淡黄色溶液冰浴冷却至 0℃, 然后滴加亚硝酸 (2.1g, 30mmol) 的水溶液 (30ml)。0℃ 反应 30min, 然后将反应混合液用饱和的碳酸氢钠溶液碱化, 过滤收集固体物, 水洗, 真空干燥, 得到淡黄色固体 2.3g, 该固体容易分解。该产物不需纯化, 可直接用于下一步反应。

实施例 79 9-乙基-3-[(甲氧基羰基)氨基]-β-咔啉 (53) 的合成

将化合物 53a (0.6g, 5mmol) 溶于甲醇 (50ml) 中, 加热回流 10 h。反应液冷却, 减压浓缩至 30ml, 无水乙醇重结晶, 过滤, 少量乙醇洗涤, 即得到白色固体 0.4g, 收率 59%。m.p. 213-214℃。

5 实施例 80 9-乙基-3-[(乙氧基羰基)氨基]- β -咔啉 (54) 的合成

将化合物 53a (1.32g, 5mmol) 溶于乙醇 (100ml) 中, 加热回流 10 h。反应液冷却, 减压浓缩至 30ml, 重结晶, 过滤, 即得到白色固体 0.8g, 收率 56%。m.p. 217-218℃。

10 实施例 81 9-苯甲基- β -咔啉-3-羧基肼 (52) 的合成

化合物 33 (3.3g, 10mmol) 溶于乙醇中 (100ml), 加入 85% 的水合肼 (20ml), 加热回流 10 h, 减压浓缩至 50ml, 冷却, 过滤, 乙醇洗涤, 空气中自然干燥, 得白色固体 2.8g, 收率 87%, m.p. 209-211℃。

15

实施例 82 9-苯甲基-3-(叠氮羰基)- β -咔啉 (55a) 的合成

在化合物 55 (3.16g, 10mmol) 和水 (500ml) 形成的混悬液中, 滴加浓盐酸 (20ml)。将淡黄色溶液冰浴冷却至 0℃, 然后滴加亚硝酸 (2.1g, 30mmol) 的水溶液 (50ml)。0℃ 反应 30min, 然后将反应混合液用饱和的碳酸氢钠溶液碱化, 过滤收集固体物, 水洗, 真空干燥, 得到 2.9g 淡黄色固体, 该固体容易分解。该产物不需纯化, 可直接用于下一步反应。

实施例 83 9-苯甲基-3-[(乙氧基羰基)氨基]- β -咔啉 (55) 的合成

25 将化合物 55a (2.9g, 8.86mmol) 溶于乙醇 (150ml) 中, 加热回流 10 h。反应液冷却, 减压浓缩, 乙酸乙酯重结晶, 得白色固体 1.8g, 收率 57%。分析用产品可以用乙醇重结晶, m.p. 218-219℃。

化合物的理化性质、TLC 和光谱学分析

表 12 3,9-二取代的 β -咔啉-3-羧酸酯衍生物的物理化学数据

Comp.	结构式	FW	产率 (%)	外观	溶解度	m.p. (℃)
26	$C_{14}H_{12}N_2O_2$	240	75	白色针状晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	215-216
27	$C_{15}H_{14}N_2O_2$	254	79	白色针状晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	155-156
28	$C_{17}H_{18}N_2O_2$	282	82	白色针状晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	181-183
29	$C_{20}H_{16}N_2O_2$	316	73	白色晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	187-188
30	$C_{15}H_{14}N_2O_2$	254	75	白色针状晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	139-140
31	$C_{16}H_{16}N_2O_2$	268	67	白色针状晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	117-118
32	$C_{19}H_{22}N_2O_2$	296	78	白色针状晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	76-77
33	$C_{21}H_{18}N_2O_2$	330	70	白色固体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	126-127
34	$C_{13}H_{10}N_2O_2$	226	99	淡黄色固体	溶于醇、DMSO	267 - 269
35	$C_{14}H_{12}N_2O_2$	240	98	淡黄色固体	溶于醇、DMSO	201 - 202
36	$C_{16}H_{16}N_2O_2$	268	99	淡黄色固体	溶于醇、DMSO	182 - 184
37	$C_{19}H_{14}N_2O_2$	302	94	淡黄色固体	溶于 DMSO	261 - 262
38	$C_{17}H_{18}N_2O_2$	282	70	白色针状晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	235 - 238
39	$C_{18}H_{20}N_2O_2$	296	65	白色针状晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	86-88
40	$C_{21}H_{24}N_2O_2$	324	74	白色针状晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	94 - 95

41	$C_{23}H_{22}N_2O_2$	358	67	白色固体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	105 - 106
42	$C_{19}H_{16}N_2O$	288	52	白色固体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	120 - 122
43	$C_{21}H_{18}N_2O_2$	330	94	白色针状晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	141 - 142
44	$C_{26}H_{20}N_2O_2$	392	57	白色固体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	169 - 170
45	$C_{23}H_{22}N_2O_2$	358	56	白色晶体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	140 - 142
46	$C_{21}F_5H_{13}N_2O_2$	420 2	62	白色固体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	153 - 154
47	$C_{22}H_{18}N_2O_3$	358	50	白色固体	溶于醇、醚、酯、氯仿等	246-248
48	$C_{21}H_{18}N_2O_2$	330	97	淡黄色固体	溶于 DMSO	213-215
49	$C_{19}F_5H_9N_2O_2$	392	98	白色固体	溶于 DMSO	> 270
50	$C_{20}H_{14}N_2O_3$	330	97	淡黄色固体	溶于 DMSO	> 270
51	$C_{14}H_{14}N_4O$	254	83	白色发光晶体	溶于醇、DMSO	195-196
52	$C_{19}H_{16}N_4O$	316	87	白色发光晶体	溶于醇、DMSO	209-211
53	$C_{15}H_{15}N_3O_2$	269	59	白色固体	溶于醇、酯	213-214
54	$C_{16}H_{17}N_3O_2$	283	56	白色固体	溶于醇、酯	217-218
55	$C_{21}H_{19}N_3O_2$	345	57	白色固体	溶于醇、酯	218-219

表 13 3,9-二取代的- β -咔啉-3-羧酸酯衍生物的
FAB-MS, IR 和 UV 数据

Comp.	Formula	FAB-MS m/e(M+1)	IR (KBr, cm ⁻¹)	UV _{λ_{max}} (nm)
26	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	241	3386, 3089, 2548, 2056, 1730, 1631, 1525, 1497, 1431, 1376, 1282, 1207, 1115	358, 343, 307, 272, 236, 219
27	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂	255	3404, 3358, 2985, 1723, 1632, 1523, 1439, 1337, 1258	358, 345, 306, 273, 236, 205
28	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	283	3446, 2958, 2866, 1734, 1624, 1584, 1551, 1428, 1361, 1245, 1102	358, 344, 306, 273, 236, 222
29	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂	317	3026, 2945, 1731, 1622, 1583, 1553, 1424, 1335, 1242, 1105	356, 341, 304, 272, 235, 205
30	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂	255	3446, 3397, 2602, 2015, 1721, 1628, 1587, 1328, 1207, 1110, 1012	357, 342, 305, 272, 236, 219
31	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	269	3413, 2984, 1717, 1632, 1521, 1448, 1334, 1257, 1006	358, 344, 305, 273, 236, 221
32	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	297	3437, 2956, 1731, 1623, 1552, 1465, 1366, 1210, 1102, 1024	358, 343, 307, 273, 235, 220
33	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₂	331	3424, 3027, 2973, 1723, 1621, 1550, 1466, 1366, 1214, 1104	355, 341, 304, 272, 234, 204
34	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂	227	3406, 2250-3250, 1716, 1630, 1599, 1405, 1314, 1200	384, 360, 273, 241, 217
35	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	241	3418, 2250, 3250, 1714, 1631, 1588, 1408, 1336, 1248, 1198	387, 359, 347, 273, 239, 220

36	$C_{16}H_{16}N_2O_2$	269	3424,3062,2956,1690,1629, 1500,1467,1371,1296,1132	387,359,345, 272,238,221
37	$C_{19}H_{14}N_2O_2$	303	3409,3056,2946,1663,1624, 1586,1377,1225	355,342,267, 239
38	$C_{17}H_{18}N_2O_2$	283	3401,2956,2869,1726,1696, 1625,1584,1504,1463,1332, 1107	358,342,305, 272,236,219
39	$C_{18}H_{20}N_2O_2$	297	3423,3052,2963,,2401,1998,188 4,1722,1627,1587,1496, 1269,1121	359,345,306, 273,239,220
40	$C_{21}H_{24}N_2O_2$	325	3433,3061,3023,2956,2866 1728,1624,1551,1464,1358, 1212,1104	359,344,307, 273,238,220, 205
41	$C_{23}H_{22}N_2O_2$	359	3051,2959,2930,2869,1700, 1620,1582,1550,,1462,1361,129 8,1246,1107,1052	355,341,304, 273,235,205
42	$C_{19}H_{16}N_2O$	289	3170, 2938,1627,1559,1495, 1467,1363,1264,1205,1048	361,347,291, 284,239,215
43	$C_{21}H_{18}N_2O_2$	331	3428,3027,2942,2886,1726 1622,1496,1452,1352,1245, 1026	360,346,291, 284,239,214
44	$C_{26}H_{20}N_2O_2$	393	3400,3064,3035,2935,2889, 1709,1623,1584,1497,1461, 1336,1244,1109	356,341,305, 273,236
45	$C_{23}H_{22}N_2O_2$	359	3425,3057,3026,2983,2933 2905,1724,1622,1550,1500,146 1,1367,1246,1107,1023	358,342,305, 273,236,217, 207
46	$C_{21}F_5H_{13}N_2O$	421	3399,3065,2987,2904,1709, 1659,1626,1523,1502,1467, 1337,1296,1245,1104,1019	335,298,270, 265,236,217

47	$C_{22}H_{18}N_2O_3$	359	3420,3058,2979,2930,1721, 1692,1625,1586,1502,1468, 1339,1224,1107	354,339,300, 271,239
48	$C_{21}H_{18}N_2O_2$	331	3197,3149,3023,2934,1692, 1629,1590,1499	358,346,268, 239,218,210
49	$C_{19}F_5H_9N_2O_2$	393	3435,2900,1688,1632,1597, 1380,1230,982,756	351,338,261, 239,215
50	$C_{20}H_{14}N_2O_3$	331	3421,2986,1756,1713,1628, 1589,1495,1366,1132,1018	353,265,241
51	$C_{14}H_{14}N_4O$	255	3298,3202,2955,1666,1627, 1590,1531,1497,1458,1331, 1261,1128	359,343,303, 272,238,221
52	$C_{19}H_{16}N_4O$	317	3349,3300,3201,3059, 1619,1556,1496,1461,1336,1200	356,342,272, 238,207
53	$C_{15}H_{15}N_3O_2$	270	3435,3207,2984,1727,1630, 1595,1472,1282,1228,1079	376,365,296, 251,241,203
54	$C_{16}H_{17}N_3O_2$	284	3420,3202,2974,1721,1627, 1585,1532,1471,1281,1219	376,364,296, 240,202
55	$C_{21}H_{19}N_3O_2$	346	3248,3200,2981,1722,1629, 1590,1534,1467,1281,1217, 1063	373,362,295, 251

表 22 2,9-二取代的- β -咔啉衍生物的 FAB-MS,IR 和 UV 数据

Comp.	结构式	FAB-MS m/e(M+1)	IR (KBr, cm ⁻¹)	UV _{λ_{max}} (nm)
85	C ₂₈ H ₂₅ N ₂ IO ₂	421	ND	ND
86	C ₂₈ H ₂₅ N ₂ BrO ₂	421	3421,2976,1726,1630, 1517,1457,1367,1304, 1257,1096,1006	397,317,284, 243
87	C ₁₃ H ₁₃ IN ₂	197	3447,2985,1807,1642, 1517,1467,1376,1335, 1262,1153	390,309,261,257, 220,210
88	C ₁₅ H ₁₇ IN ₂	225	3437,2977,1815,1639, 1509,1458,1335,1243, 1158,1083	389,310,261, 257,220210
89	C ₂₅ H ₂₁ IN ₂	349	3409,2982,2935,1644, 1511,1453,1337,1211, 1134	390, 313, 262, 235, 205

表 23 2,9-二取代的 β -咔啉衍生物的 ¹H-NMR 数据

5

Comp.	¹ H-NMR (δ , DMSO-d ₆)
86	9.88(1H,s,H-4),9.30(1H,s,H-1),8.55-8.57(1H,d,J=7.5Hz,H-8),7.87-7.92(2H,m,H-5, H-6),7.55-7.59(1H,m,H-7),7.20-7.36(10H,m,Ar-H),6.39(2H,s, ¹ N-CH ₂ - Ar),5.98(2H,s,NCH ₂ -Ar),4.44-4.48(2H,m,OCH ₂ CH ₃),1.34-1.37(3H,m,OCH ₂ CH ₃)
87	9.42(1H,s,H-4),8.66-8.67(1H,d,J=6.5Hz,H-1),8.51-8.52(1H,d,J=6.0Hz,H-8),8.43- 8.45(1H,d,J=8Hz,H-3),7.83-7.91(2H,m,H-5,H-6),7.50-7.53(1H,m,H-7),4.57(3H,m, ¹ NCH ₃),4.13(3H,m,NCH ₃)
88	9.61(1H,s, H-4),8.68-8.69(1H,d,J=6.5Hz,H-1),8.61-8.63(1H,d,J=6.5Hz,H-8),8.42- 8.44(1H,d,J=8Hz,H-3),7.84-7.89(2H,m,H-5,H-6),7.48-7.51(1H,m,H-7),4.83- 4.87(2H,m, ¹ NCH ₂ CH ₃),4.67-4.72(2H,m,NCH ₂ CH ₃),1.75-1.78(3H,m, ¹ NCH ₂ CH ₃),1.51-1.54 (3H,m,NCH ₂ CH ₃)
89	9.57(1H,s, H-4),8.71(2H,s,H-1,H-8),8.42-8.44(1H,d,J=8.5Hz,H-3),7.81-7.82(2H,m, H-5, H-6),7.40-7.50(6H,m,H-7,Ar-H),7.19-7.28(5H,m,Ar-H),5.95(2H,s,N ¹ CH ₂ Ar), 5.86(2H,s, NCH ₂ Ar)

实施例 121 急性毒性实验

材料与方法

1 实验材料

5 (1) 受试化合物：化合物 11、16、33、36、37、42、48、55、84、86。
(2) 实验动物：昆明种小鼠（中科院上海实验动物中心提供，合格证
号：沪动合证字第 107 号），体重 19-20g，雌雄各半。每 10 只
小鼠一组。
(3) 溶剂：生理盐水、0.5%CMC-Na 溶液

10

2 实验方法

(1) 剂量设置

根据预试结果，各样品设计五档剂量，剂量间距 0.8 倍。

(2) 药物配制

15 各样品称量后，实验时加少量吐温 80 湿润助溶，然后逐渐加入
0.5%CMC-Na 溶液至所需浓度即可。实验体积 0.5ml/20g 小鼠。

(3) 给药方式

单次腹腔给药。

(4) 急性毒性试验

20 取昆明种小鼠，按性别随机分组，各组按剂量设置分别腹腔给药，
观察小鼠给药后的即时反应。死亡动物进行解剖观察，存活动物继续
观察二周，并记录二周内动物死亡情况。二周后将存活动物进行解剖，
观察实质性脏器的病变，具有实质性病变的脏器作病理检查。根据各
组动物的死亡数，以 Bliss 方法计算药物的半致死剂量 (LD_{50} 值)；
25 对于毒性较小的化合物求出最大耐受剂量 (MTD)。

表 24 化合物 11 对小鼠腹腔途径给药急性毒性试验

性别	剂量 mg/kg	动物数 只	死亡分布(天) 12345678910--21	死亡率 %	LD ₅₀ (95%CL)
					mg/kg
雄	300	5	5000000000---0	100	
	240	5	4000000000---0	80	
	192	5	2000000000---0	40	
	153.6	5	1000000000---0	20	
	122.9	5	0000000000---0	0	
雌	300	5	5000000000---0	100	
	240	5	5000000000---0	100	
	192	5	3000000000---0	60	
	153.6	5	2000000000---0	40	
	122.9	5	0000000000---0	0	
雌雄	300	10	10000000000---0	100	183.47
各半	240	10	9000000000---0	90	(159.21-211.43)
	192	10	5000000000---0	50	
	153.6	10	3000000000---0	30	
	122.9	10	0000000000---0	0	

表 25 化合物 16 对小鼠腹腔途径给药急性毒性试验

性别	剂量 mg/kg	动物数 只	死亡分布(天) 12345678910--21	死亡率 %	动物体重 始/末(g)	MTD mg/kg
雄	300	5	1000000000---0	20	19.6/25.2	
	240	5	0000000000---0	0	19.7/25.7	
	192	5	0000000000---0	0	19.8/26.1	
	153.6	5	0000000000---0	0	19.8/26.4	
	122.9	5	0000000000---0	0	19.8/26.3	
雌	300	5	2000000000---0	40	20.0/23.3	
	240	5	0000000000---0	0	20.2/24.2	
	192	5	0000000000---0	0	19.9/24.9	
	153.6	5	0000000000---0	0	20.1/24.7	
	122.9	5	0000000000---0	0	20.1/24.8	
雌雄	300	10	3000000000---0	30		240
各半	240	10	0000000000---0	0		
	192	10	0000000000---0	0		
	153.6	10	0000000000---0	0		
	122.9	10	0000000000---0	0		

表 26 化合物 33 对小鼠腹腔途径给药急性毒性试验

性别	剂量 mg/kg	动物数 只	死亡分布(天) 12345678910---21	死亡率 %	LD50(95%CL)
					mg/kg
雄	300	5	4000000000---0	80	
	240	5	2000000000---0	40	
	192	5	0000000000---0	0	
	153.6	5	0000000000---0	0	
	122.9	5	0000000000---0	0	
雌	300	5	5000000000---0	100	
	240	5	3000000000---0	60	
	192	5	1000000000---0	20	
	153.6	5	0000000000---0	0	
	122.9	5	0000000000---0	0	
雌雄	300	10	9000000000---0	90	240.38
各半	240	10	5000000000---0	50	(211.28-273.50)
	192	10	1000000000---0	10	
	153.6	10	0000000000---0	0	
	122.9	10	0000000000---0	0	

表 27 化合物 36 对小鼠腹腔途径给药急性毒性试验

性别	剂量 mg/kg	动物数 只	死亡分布 (天) 12345678910---21	死亡率 %	动物体重 始/末 (g)	MTD mg/kg
雄	300	5	1000000000---0	20	20.0/25.5	
	240	5	0000000000---0	0	20.2/25.0	
	192	5	0000000000---0	0	20.1/26.2	
	153.6	5	0000000000---0	0	20.1/26.2	
	122.9	5	0000000000---0	0	20.2/26.4	
雌	300	5	2000000000---0	40	19.7/24.3	
	240	5	0000000000---0	0	19.5/24.5	
	192	5	0000000000---0	0	19.8/24.9	
	153.6	5	0000000000---0	0	19.7/24.8	
	122.9	5	0000000000---0	0	19.9/25.2	
雌雄	300	10	3000000000---0	30		>300
各半	240	10	0000000000---0	0		
	192	10	0000000000---0	0		
	153.6	10	0000000000---0	0		
	122.9	10	0000000000---0	0		

表 28 化合物 37 对小鼠腹腔途径给药急性毒性试验

性别	剂量 mg/kg	动物数 只	死亡分布(天) 12345678910---21	死亡率 %	LD50(95%CL)
					mg/kg
雄	300	5	5000000000---0	100	
	240	5	5000000000---0	100	
	192	5	3000000000---0	60	
	153.6	5	2000000000---0	40	
	122.9	5	0000000000---0	0	
雌	300	5	5000000000---0	100	
	240	5	5000000000---0	100	
	192	5	4000000000---0	80	
	153.6	5	2000000000---0	40	
	122.9	5	1000000000---0	10	
雌雄各半	300	10	10000000000---0	100	163.48
	240	10	10000000000---0	100	(141.56-188.76)
	192	10	7000000000---0	70	
	153.6	10	4000000000---0	40	
	122.9	10	1000000000---0	10	

表 29 化合物 42 对小鼠腹腔途径给药急性毒性试验

性别	剂量 mg/kg	动物数 只	死亡分布(天) 12345678910---21	死亡率 %	LD50(95%CL)
					mg/kg
雄	300	5	4000000000---0	80	
	240	5	2000000000---0	40	
	192	5	0000000000---0	0	
	153.6	5	0000000000---0	0	
	122.9	5	0000000000---0	0	
雌	300	5	4000000000---0	80	
	240	5	3000000000---0	60	
	192	5	1000000000---0	20	
	153.6	5	0000000000---0	0	
	122.9	5	0000000000---0	0	
雌雄	300	10	8000000000---0	80	247.13
各半	240	10	5000000000---0	50	(213.51-286.03)
	192	10	1000000000---0	10	
	153.6	10	0000000000---0	0	
	122.9	10	0000000000---0	0	

表 30 化合物 48 对小鼠腹腔途径给药急性毒性试验

性别	剂量 mg/kg	动物数 只	死亡分布(天) 12345678910---21	死亡率 %	LD ₅₀ (95%CL)
					mg/kg
雄	300	5	5000000000---0	100	
	240	5	3000000000---0	60	
	192	5	1000000000---0	20	
	153.6	5	0000000000---0	0	
	122.9	5	0000000000---0	0	
雌	300	5	5000000000---0	100	
	240	5	3000000000---0	60	
	192	5	2000000000---0	40	
	153.6	5	0000000000---0	0	
	122.9	5	0000000000---0	0	
雌雄	300	10	1000000000---0	100	219.19
各半	240	10	6000000000---0	60	(193.25-248.61)
	192	10	3000000000---0	30	
	153.6	10	0000000000---0	0	
	122.9	10	0000000000---0	0	

表 31 化合物 55 对小鼠腹腔途径给药急性毒性试验

性别	剂量 mg/kg	动物数 只	死亡分布 (天) 12345678910---21	死亡 率 %	动物体重 始/末 (g)	MTD mg/kg
雄	300	5	2000000000---0	40	20.1/25.3	
	240	5	0000000000---0	0	20.2/25.7	
	192	5	0000000000---0	0	20.0/25.9	
	153.6	5	0000000000---0	0	20.0/26.2	
	122.9	5	0000000000---0	0	20.0/26.1	
雌	300	5	3000000000---0	60	19.5/24.0	
	240	5	0000000000---0	0	19.8/24.5	
	192	5	0000000000---0	0	19.7/24.7	
	153.6	5	0000000000---0	0	19.7/24.6	
	122.9	5	0000000000---0	0	19.9/24.9	
雌雄	300	10	5000000000---0	50		240
各半	240	10	0000000000---0	0		
	192	10	0000000000---0	0		
	153.6	10	0000000000---0	0		
	122.9	10	0000000000---0	0		

表 32 化合物 84 对小鼠腹腔途径给药急性毒性试验

性别	剂量 mg/kg	动物数 只	死亡分布 (天) 12345678910---21	死亡率 %	动物体重 始/末 (g)	MTD mg/kg
雄	300	5	1000000000---0	20	20.0/25.5	
	240	5	0000000000---0	0	20.2/25.1	
	192	5	0000000000---0	0	20.1/26.2	
	153.6	5	0000000000---0	0	20.0/26.3	
	122.9	5	0000000000---0	0	20.2/26.4	
雌	300	5	2000000000---0	40	19.7/24.4	
	240	5	0000000000---0	0	19.6/24.6	
	192	5	0000000000---0	0	19.8/24.9	
	153.6	5	0000000000---0	0	19.8/24.7	
	122.9	5	0000000000---0	0	19.9/25.0	
雌雄	300	10	3000000000---0	30		240
各半	240	10	0000000000---0	0		
	192	10	0000000000---0	0		
	153.6	10	0000000000---0	0		
	122.9	10	0000000000---0	0		

表 33 化合物 86 对小鼠腹腔途径给药急性毒性试验

性别	剂量 mg/kg	动物数 只	死亡分布(天) 12345678910---21	死亡率 %	LD ₅₀ (95%CL)
					mg/kg
雄	100	5	1350000000---0	90	
	80	5	0132000000---0	60	
	64	5	0031100000---0	50	
	51.2	5	0011100000---0	20	
	40.96	5	0000000000---0	0	
雌	100	5	2341000000---0	100	
	80	5	0322000000---0	70	
	64	5	0121000000---0	40	
	51.2	5	0111000000---0	30	
	40.96	5	0000000000---0	0	
雌雄	100	10	3691000000---0	95	65.7
各半	80	10	0454000000---0	65	(58.25-74.11)
	64	10	0152100000---0	45	
	51.2	10	0122000000---0	25	
	40.96	10	0000000000---0	0	

3 实验结果

5 3.1 一般症状的观察

各样品给药后小鼠即时出现局部收腹、拉伸、松毛、行动迟缓等症状，未见明显震颤、扭曲、跳跃等神经毒性症状。动物死亡高峰除化合物 86 外均出现在当天，化合物 86 的死亡高峰出现在给药后 2-3 天。死亡动物进行解剖，大体观察未见明显的脏器异常。未死亡动物逐渐恢复正常。

3.2 神经毒性和 LD₅₀/MTD 实验结果

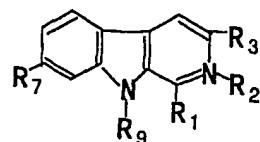
剂量-反应数值结果及 LD₅₀ 值或 MTD 值见 Table 120-1 至 Table 120-10。

为了便于比较，我们将前一阶段的急性毒性试验结果^[153]和本次试

验结果总结于表 34。

表 34 β -咔啉生物碱衍生物的神经毒性和
急性毒性 (LD_{50}/MTD) 结果

5



化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	LD ₅₀	MTD	神经毒性
1*	CH ₃	H	H	CH ₃ O	H	59.00	-	++
2*	CH ₃	H	H	CH ₃ O	CH ₃	28.92	-	++
3*	CH ₃	H	H	CH ₃ O	C ₂ H ₅	24.25	-	++
4*	CH ₃	H	H	CH ₃ O	n-C ₄ H ₉	26.45	-	++
6*	CH ₃	H	H	CH ₃ O	CH ₂ C ₆ H ₅	147.82	-	++
11	CH ₃	H	CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	183.47	-	-
16	C ₆ H ₅ -p-OH	H	CO ₂ CH ₃	H	H	-	240	-
17*	H	H	COOH	H	H	135.22	-	-
26*	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	H	CH ₃	70.61	-	+
27*	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	95.06	-	+
33	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	240.38	-	-
36	H	H	COOH	H	n-C ₄ H ₉	-	>300	-
37	H	H	COOH	H	CH ₂ C ₆ H ₅	163.48	-	-
42	H	H	CH ₂ OH	H	CH ₂ C ₆ H ₅	247.13	-	-
48	H	H	COOH	H	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	219.19	-	-
55	H	H	NHCO ₂ C ₂ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	-	240	-
			H ₃					
84	H	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	-	240	-
86	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	65.7	-	-

实施例 122 体外抗肿瘤活性实验

1 材料与方法

1.1 实验材料

(1) 主要试剂

5 RPMI1640 培养基（美国 GIBCO 公司）、MTT(Sigma 公司)、
胎牛血清（美国 GIBCO 公司或 Hyclone 公司产品）、HEPES (Sigma
公司)、胰酶工作液（0.125%胰蛋白酶 Sigma 公司，0.01%EDTA,
溶于 D-Hanks 液）、DMSO(美国 Sigma 公司),细胞冻存液（90%FBS
+ 10%DMSO）、D-Hanks 平衡盐溶液（即为无钙、镁离子的 Hanks
10 溶液：8g NaCl、0.4g KCl、0.06g Na₂HPO₄.2H₂O、0.06g
KH₂PO₄.2H₂O、0.35g NaHCO₃溶于 1000mL 三蒸水中，不加酚红）、
PBS (8g NaCl、0.2g KCl、1.56g Na₂HPO₄.2H₂O、0.2g KH₂PO₄.2H₂O
溶于 1000mL 三蒸水中)

15 测试化合物：本文第二部分所合成的 88 个化合物和去氢骆驼蓬
碱 (Harmine, 1)。

细胞株：HepG2、PLA-801、Bel-7402、BGC-823、HeLa、Lovo、
NIH3T3。

(2) 主要仪器

20 超净工作台、CO₂ 细胞培养箱、酶标仪 (ELX800, BIO-TEK
INSTRUMENT, INC.)、倒置显微镜、液氮罐、超纯水系统、各种型
号的滤器、正压过滤系统、离心机、恒温水浴锅等

其他试剂及仪器：硫酸青霉素钠、盐酸链霉素、DMSO(Sigma 公
司产品)、碳酸氢钠、酒精、新洁尔灭、各种型号细胞培养瓶、培养皿,
96 孔/24 孔细胞培养板、玻璃离心管、玻璃吸管、吸头、玻璃套
25 管、细胞计数板、各种型号微量移液器、细胞冻存管、镊子等。

1.2 实验方法

(1) 培养液的配制

按产品说明书将 RPMI1640 培养基粉溶于适量的三蒸水中。每
30 1000ml 培养液中加入 5.94g HEPES 和 2.0g 碳酸氢钠，此为基础培养
液。完全培养液中加入终浓度 10%FBS、100U/ml 青霉素和 100 μg/ml
链霉素。用磁力搅拌器充分搅拌后，调 PH 至 6.8-7.0，定容。过滤除

菌，分装，密封贮存于 4℃备用。

(2) 细胞的培养和传代

细胞置于细胞培养器皿中，加入 RPMI1640 完全培养液，置于 37℃、含 5%CO₂ 的培养箱中培养。细胞进入对数生长期后生长旺盛，
5 如培养液颜色变黄，须及时更换。

在细胞生长进入平台期之前需要传代。贴壁细胞传代时，先吸去旧培养液，加入适量的胰酶工作液进行消化。待细胞开始变圆、脱落时加入完全培养液终止消化，用吸管轻轻吹打壁上的细胞使之脱落。
转入离心管内以 1000rpm 离心 5 分钟左右，弃去上清。加入培养液吹
10 散细胞，以 1/10 到 1/20 的细胞浓度接种回培养器皿中。悬浮或半悬浮生长的细胞传代时，用吸管将细胞吹打均匀，直接以 1/10 到 1/20 的浓度接种到新的培养液中。

(3) 细胞的冻存和复苏

取对数生长期细胞（贴壁细胞先用胰蛋白酶消化、离心收集，悬
15 浮或半悬浮细胞直接通过离心收集），加入事先配制并贮存于 4℃的细胞冻存液将细胞吹散成单细胞悬液，并调节浓度至 10⁶ 至 5×10⁶ 个细胞/ml。转入冻存管，用布包裹，依次放入 4℃、-20℃、-80℃及悬于液氮上方，让其缓慢降温，次日放入液氮罐。

复苏时；从液氮罐中取出冻存管，迅速放入 37℃的水浴中，并不
20 停摇动使细胞快速解冻。在超净工作台中转入玻璃离心管，加入少量培养液冲洗细胞，1000rpm 离心。弃上清，重复冲洗一次。转入培养器皿中置 CO₂ 培养箱中培养。

(4) 肿瘤细胞株生长状况的形态学观察

将细胞培养在 96 孔细胞培养板中，培养至对数生长期，加入预
25 设浓度的待测样品，同时加入等量的溶解药物所用的溶媒作为对照。在不同的时间点将药物处理细胞和对照细胞置于光学显微镜下观察，记录细胞形态变化情况，拍照。

(5) MTT 法测定 IC₅₀ 值

将细胞以约 10⁵ 个/ml 的密度接种于 96 孔板，每孔接种 100μl，
30 置 CO₂ 培养箱中培养至对数生长期。然后按预设的浓度梯度加入待测样品，每一梯度至少 3 个重复。对照组加入等体积的溶解样品用的溶剂。继续培养 48 小时后，每孔加入 20 μl 的 MTT (5mg/ml)，然后

置于 37℃温育 4 小时。小心除去上清后，每孔加入 100 μl 的 DMSO，振荡约 10min 溶解沉淀，随后用酶标仪检测 OD 值，波长 490nm。用下式求出每一样品浓度下的细胞存活率：

$$\text{存活率 \%} = \frac{\text{样品组平均 OD 值}}{\text{对照组平均 OD 值}} \times 100\%$$

5 以细胞存活率对药物浓度对数作图，按作图法求出每个样品的 IC₅₀ 值。

3 实验结果

3.1 肿瘤细胞株生长状况的形态学观察

10 肿瘤细胞生长的状况的形态学观察见图 12。

从图上可以看出 β-咔啉类生物碱对人肝癌细胞 HepG2 作用后，引起了细胞形态的显著变化。

3.2 MTT 法测定的 IC₅₀ 值

15 1,7,9-三取代 β-咔啉类生物碱的 IC₅₀ 值

1,7,9-三取代 β-咔啉类生物碱对 7 个细胞株的 IC₅₀ 值结果总结于表 35。

20 表 35 1,7,9-三取代 β-咔啉类生物碱对 7 个细胞株
的 IC₅₀ 值结果 (μmol/ml)

化合物 细胞株	PLA-801	HepG2	Bel7402	BGC823	HeLa	Lovo	NIH3T3
1	0.05	0.05	0.02	0.07	0.06	0.07	0.06
2	0.03	0.02	0.06	0.05	0.01	0.04	0.04
3	0.02	0.01	0.03	0.05	0.02	0.17	0.07
4	0.11	0.06	0.06	0.07	0.03	0.09	0.04
5	0.08	0.31	0.24	0.20	0.03	0.03	0.08
6	0.06	0.09	0.06	0.10	0.27	0.05	0.05
7	0.42	0.05	0.04	0.02	0.04	0.04	0.05
8	0.05	0.04	0.04	0.05	0.02	0.03	0.02

2. 3取代和1,3-二取代 β -咔啉类生物碱的IC₅₀值

3-取代和1,3-二取代 β -咔啉类生物碱对7个细胞株的IC₅₀值结果见表36。

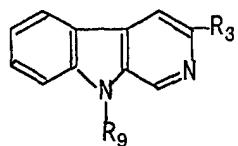
5 表36 3-取代和1,3-二取代 β -咔啉类生物碱对7个细胞株的IC₅₀值(μmol/ml)

细胞株 化合物	PLA-801	HepG2	Bel7402	BGC823	HeLa	Lovo	NIH3T3
9*	0.31	2.51	0.30	0.29	0.10	0.17	0.20
10*	0.28	1.25	2.91	1.28	0.06	1.01	0.08
11*	0.26	0.09	0.23	0.11	0.10	0.08	0.10
12*	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0	1.57	>3.0
13*	0.67	1.06	>3.0	>3.0	>3.0	0.74	0.75
14*	1.90	1.18	>5.0	1.68	0.32	2.48	0.49
15*	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0
16*	1.02	>5.0	1.08	0.97	0.15	0.62	2.18
17	0.30	0.28	0.23	0.28	0.22	0.17	0.06
18	0.68	0.27	0.31	0.39	0.29	0.10	0.15
19	0.14	0.08	0.16	0.08	0.09	0.10	0.20
20	0.74	0.36	1.43	0.74	0.40	0.31	0.32
21	0.57	0.34	1.57	0.86	0.31	0.24	0.29
22	0.20	0.23	0.13	0.21	0.17	0.16	0.32
23	2.16	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0
24	1.08	0.58	0.74	0.78	0.62	0.49	0.36
25	0.78	1.13	0.59	0.64	0.78	0.25	0.31

3. 3,9-二取代 β -咔啉类生物碱的IC₅₀值

10 3,9-二取代 β -咔啉类生物碱对7个细胞株的IC₅₀值结果总结于表37。

表 37 3,9-二取代 β -咔啉类生物碱对 7 个细胞株
的 IC₅₀ 值 ($\mu\text{mol}/\text{ml}$)



5

化合物	R ₃	R ₉	PLA-801	HepG2	Bel7402	BGC823	HeLa	Lovo	NHBT3
26	COOCH ₃	CH ₃	0.12	0.12	0.19	0.18	0.18	0.18	0.09
27	COOCH ₃	C ₂ H ₅	0.29	0.16	0.53	0.25	0.21	0.11	0.13
28	COOCH ₃	n-C ₄ H ₉	0.14	0.46	0.43	0.31	0.29	0.17	0.08
29	COOCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	0.48	1.77	0.06	0.95	0.12	0.31	0.36
30	COOC ₂ H ₅	CH ₃	0.12	0.15	0.14	0.15	0.18	0.10	0.10
31	COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0.17	0.11	0.26	0.14	0.14	0.07	0.10
32	COOC ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	0.07	0.48	0.78	0.76	0.49	0.17	0.06
33	COOC ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	0.17	0.08	0.34	0.15	0.01	0.12	0.05
34	COOH	CH ₃	0.27	0.15	0.33	0.13	0.09	0.09	0.13
35	COOH	C ₂ H ₅	0.21	0.18	0.23	0.16	0.18	0.06	0.14
36	COOH	n-C ₄ H ₉	0.09	0.17	0.09	0.12	0.06	0.01	0.02
37	COOH	CH ₂ C ₆ H ₅	0.10	0.10	0.11	0.05	0.09	0.04	0.05
38	COOC ₂ H ₅	CH ₃	>3.0	1.61	>3.0	>3.0	>3.0	2.52	>3.0
39	COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0.11	0.07	0.07	0.08	0.07	0.08	0.08
40	COOC ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	2.12	1.08	1.08	0.07	0.95	0.04	0.05
41	COOC ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ H ₅	0.99	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0	1.08	>3.0
42	CH ₂ OH	CH ₂ C ₆ H ₅	0.16	0.09	0.11	0.11	0.12	0.10	0.09
43	CH ₃ OOCCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	0.25	0.30	0.13	>3.0	0.50	>3.0	>3.0
44	COOCH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0
45	COOC ₄ H ₉	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	>3.0	>3.0	0.387	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0
46	COOC ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ F ₅	0.05	0.12	0.01	0.05	0.98	0.04	0.06
47	COOC ₄ H ₉	CH ₂ COCH ₂ H ₅	>3.0	>3.0	1.02	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0

48	COOH	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	0.26	0.03	0.05	0.03	0.10	0.01	0.03
49	COOH	CH ₂ C ₆ F ₅	0.09	0.03	0.06	0.04	0.04	0.01	0.02
50	COOH	CH ₂ COCH ₃	0.14	0.09	0.14	0.06	0.07	0.07	0.05
51	CONHNH ₂	C ₆ H ₅	0.51	0.26	0.37	0.11	0.24	0.19	0.51
52	CONHNH ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	0.52	0.14	0.06	0.27	0.25	0.25	0.22
53	NHCOCOCH ₃	C ₆ H ₅	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0
54	NHCOCOC ₆ H ₅	C ₆ H ₅	>3.0	>3.0	1.68	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0
55	NHCOCOC ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	0.52	>3.0	2.44	>3.0	>3.0	2.13	1.79

4. 1,3,9-三取代 β -咔啉类生物碱的 IC₅₀ 值

1,3,9-三取代 β -咔啉类生物碱对 7 个细胞株的 IC₅₀ 值结果总结于表 38。

5

表 38 1,3,9-三取代 β -咔啉类生物碱对 7 个细胞株的 IC₅₀ 值结果 ($\mu\text{mol}/\text{ml}$)

细胞株 化合物	PLA-801	HepG2	Bel7402	BGC823	HeLa	Lovo	NIH3T3
56	0.14	0.10	0.49	0.13	0.11	0.05	0.06
57	0.16	0.08	0.88	0.07	0.06	0.05	0.06
58	1.39	2.00	0.21	2.08	0.25	0.17	1.82
59	0.11	0.04	0.18	0.04	0.04	0.02	0.03
60	0.05	0.03	0.10	0.004	0.02	0.04	0.04
61	0.16	0.07	0.46	0.09	0.06	0.05	0.09
62	2.35	1.38	1.50	0.64	1.11	0.44	0.63
63	2.33	2.80	1.82	1.66	0.97	0.59	0.71
64	0.41	0.28	0.69	0.28	0.37	0.20	0.14
65	0.21	0.14	0.56	0.27	0.22	0.05	0.11
66	0.19	0.12	0.12	0.16	0.11	0.08	0.08
67	2.00	2.23	>3.0	1.52	2.48	1.34	1.46
68	0.14	0.10	0.46	0.11	1.36	0.06	0.08

69	0.71	0.11	0.33	0.23	0.09	0.10	0.10
70	0.16	0.79	1.01	1.01	0.81	1.17	1.57
71	0.26	0.12	0.91	1.32	0.06	0.06	0.19
72	1.40	1.17	>3.0	0.54	0.96	0.21	0.57
73	0.71	0.54	0.57	0.39	0.42	0.26	0.39
74	0.27	0.17	0.18	0.27	0.16	0.14	0.16
75	0.23	0.13	0.20	0.24	0.14	0.08	0.11
76	>3.0	>3.0	0.62	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0
77	>3.0	>3.0	0.38	>3.0	2.66	0.070	0.140
78	0.65	0.16	0.28	0.21	0.17	0.11	0.15
79	0.11	0.16	0.14	0.25	0.14	0.10	0.12

5. 9-取代 β -咔啉类生物碱衍生物的 IC_{50} 值

9-取代 β -咔啉类生物碱衍生物对 7 个细胞株的 IC_{50} 值结果总结于表 39。

5

表 39 9-取代 β -咔啉类生物碱衍生物对 7 个细胞株的 IC_{50} 值结果 ($\mu\text{mol/ml}$)

细胞株 化合物	PLA-801	HepG2	Bel7402	BGC823	HeLa	Lovo	NIH3T3
80	0.02	0.23	0.38	0.27	0.35	0.04	0.02
81	0.22	0.10	0.30	0.20	0.33	0.22	0.12
82	0.13	0.17	0.31	0.17	0.23	0.16	0.10
83	0.13	0.10	0.16	0.10	0.09	0.13	0.08
84	0.12	0.11	0.08	0.07	0.05	0.12	0.11

10 6. 2,9-二取代 β -咔啉生物碱衍生物的 IC_{50} 值

2,9-二取代 β -咔啉类生物碱对 7 个细胞株的 IC_{50} 值结果总结于表 40。

表 40 2,9-二取代 β -咔啉类生物碱对 7 个细胞株的
 IC_{50} 值结果 ($\mu\text{mol}/\text{ml}$)

细胞株 化合物	PLA-801	HepG2	Bel7402	BGC823	HeLa	Lovo	NIH3T3
85	0.03	0.02	0.04	0.04	0.03	0.03	0.02
86	0.01	0.04	0.05	0.04	0.03	0.02	0.02
87	0.28	0.20	0.37	0.26	0.07	1.82	0.38
88	1.20	0.43	1.31	1.31	0.86	2.15	0.63
89	0.10	0.03	0.07	0.06	0.02	0.03	0.03

5 实施例 123 体内抗肿瘤活性实验

1 材料与方法

1.1 实验材料

(1) 受试化合物

化合物 10、11、14、15、16、31、33、37、36、42、48、55、84、

10 86 (化学结构见 Table 12-3)。阳性对照品为注射用环磷酰胺 (上海化
联制药集团产品)。

(2) 实验动物

$C_{57}BL/6$ 小鼠及昆明种小鼠 (中科院上海实验动物中心提供, 合
格证号: 沪动合证字第 107 号), 体重均为 18-20g, 雌雄皆可, 每批

15 实验使用同一性别。抗肿瘤实验 $C_{57}BL/6$ 小鼠及昆明种小鼠 8-10 只小
鼠一组, 阴性对照各为两组。

(3) 瘤源 小鼠 Lewis 肺癌、S180 肉瘤, 由上海医药工业研究院药理
室传代维持。

(4) 溶剂 生理盐水、0.5%CMC-Na 溶液。

20

1.2 实验方法

(1) 剂量设置

受试药物设高、低两个剂量组, 分别以该药物腹腔单次给药 LD_{50}
或 MTD 值的 1/5、1/10 为基准。

25 (2) 药物配制

称取各受试样品，实验时加少量 Tween-80 湿润助溶，逐渐加入 0.5%CMC-Na 溶液至所需浓度即可。实验体积为 0.5ml/20g 小鼠。

(3) 给药方案

腹腔给药，每天 1 次，连续给药 10 天，共给药 10 次。

5 阴性对照给以等体积的相应溶剂，给药方案均为腹腔途径，每天 1 次，连续 10 天。阳性对照 CTX 按 30mg/kg 的剂量，每天一次，连续 7 天。

(4) 抗肿瘤药效试验步骤

采用体内抗肿瘤腋皮下接种模型：无菌条件下取生长旺盛的瘤
10 源，以匀浆法制备成约 $1 \times 10^7/ml$ 的细胞悬液，于相应宿主腋皮下接
种 0.2ml/鼠，次日按实验设计方案给药，三周左右处死各组动物，剖
取肿瘤称重，按下式计算抑瘤率：

$$\text{抑瘤率 \%} = [(\text{阴性对照组平均瘤重} - \text{给药组平均瘤重}) / \text{阴性对照组平均瘤重}] \times 100\%$$

15 在给药后，同时观察小鼠的即时反应，重点观察是否出现跳跃、
震颤、扭曲等神经毒性症状。

表 41 β -咔啉类生物碱衍生物对小鼠 Lewis 肺癌的
抗肿瘤疗效实验结果

样品	剂量 mg/ml	给药 方案	动物数 (只)始/ 终	动物体重(g)		瘤重 $X \pm SD$ (g)		抑瘤率 %	
				第 1 次	第 2 次	第 1 次	第 2 次	第 1 次	第 2 次
10	100	ipx10qd	8/8	20.3/23.6	--	1.41±0.21***	--	41.98	--
	50	ipx10qd	8/8	20.1/23.5	--	1.63±0.16***	--	32.92	--
11	50	ipx10qd	8/8	18.3/23.0	19.8/23.8	1.40±0.16***	1.35±0.14***	44.22	42.8
	25	ipx10qd	8/8	18.7/23.4	19.9/24.5	1.78±0.16	1.58±0.09***	29.08	33.05
14	100	ipx10qd	8/8	20.7/23.1	--	1.60±0.19***	--	34.16	--
	50	ipx10qd	8/8	20.1/23.8	--	1.76±0.25	--	27.57	--
15	100	ipx10qd	8/8	20.3/24.0	--	1.65±0.17***	--	32.10	--
	50	ipx10qd	8/8	20.4/23.9	--	1.81±0.28	--	25.51	--
17	100	ipx10qd	8/8	19.0/24.8	20.4/24.9	1.84±0.48***	1.51±0.09***	37.20	37.86
	50	ipx10qd	8/8	19.2/25.4	20.2/25.4	2.01±0.28***	1.75±0.09***	31.40	27.98
31	100	ipx10qd	8/8	20.5/23.7	--	1.55±0.22***	--	36.21	--
	50	ipx10qd	8/8	20.6/24.3	--	1.70±0.12***	--	30.04	--
33	100	ipx10qd	8/8	19.9/24.7	19.0/24.5	1.39±0.15***	1.66±0.12***	42.80	43.34
	50	ipx10qd	8/8	20.3/25.4	18.9/24.9	1.60±0.09***	2.02±0.18***	34.16	31.06
36	100	ipx10qd	8/8	19.3/25.2	20.1/25.0	1.70±0.17***	1.29±0.13***	41.98	46.91
	50	ipx10qd	8/8	18.8/25.6	20.1/25.3	2.00±0.28***	1.66±0.17***	31.74	31.69
37	50	ipx10qd	8/8	18.9/23.9	19.5/24.3	1.53±0.14***	1.34±0.14***	39.04	43.22
	25	ipx10qd	8/8	18.6/24.1	19.6/24.9	1.83±0.17	1.67±0.16	27.09	29.24
42	100	ipx10qd	8/8	20.3/25.1	18.9/25.1	1.62±0.12***	1.92±0.26***	33.33	34.47
	50	ipx10qd	8/8	20.0/24.7	19.1/24.7	2.14±0.26	1.89±0.14	22.22	26.96
48	100	ipx10qd	8/8	19.8/24.8	19.3/25.2	1.58±0.08***	1.77±0.15***	34.98	39.59
	50	ipx10qd	8/8	20.1/25.3	19.0/25.0	1.82±0.10	2.09±0.19	25.10	28.67
55	100	ipx10qd	8/8	19.1/23.5	19.7/23.9	1.76±0.10***	1.63±0.18***	29.88	30.93
	50	ipx10qd	8/8	18.7/23.8	19.6/24.5	1.96±0.12***	1.78±0.19***	21.91	24.58
84	100	ipx10qd	8/8	18.5/24.2	19.4/24.7	1.63±0.11***	1.48±0.15***	35.06	37.29
	50	ipx10qd	8/8	19.0/24.1	19.7/25.2	1.83±0.11	1.63±0.16***	27.09	30.93
86	20	ipx10qd	8/8	20.0/25.2	18.7/23.9	1.42±0.11***	1.61±0.17***	41.56	45.05
	10	ipx10qd	8/8	20.2/24.5	19.1/25.1	1.58±0.11***	1.84±0.17***	34.98	37.20
CTX	30	Ivx7qd	8/8	20.1/21.3	18.9/21.3	0.32±0.12***	0.27±0.11***	86.83	90.82
CTX	30	Ivx7qd	8/8	18.8/20.2	19.8/21.0	0.28±0.14***	0.32±0.13***	88.69	86.44
阴性 对照	相应 溶剂	Ivx10qd	16/16	20.2/25.9	19.1/25.5	2.43±0.25	2.93±0.29	--	--
阴性 对照	相应 溶剂	Ivx10qd	16/16	18.9/24.2	19.7/25.8	2.51±0.24	2.36±0.23	--	--

注 1: ***表示与阴性对照相比 $P < 0.01$ 。

表 42 β -咔啉类生物碱衍生物对小鼠肉瘤 S180 的
抗肿瘤疗效实验结果

样品	剂量 mg/ml	给药 方案	动物数 (只) 始/终	动物体重(g)		瘤重 $X \pm SD$ (g)		抑瘤率 %	
				始/终		第1次	第2次	第1次	第2次
				第1次	第2次				
10	100	ipx10qd	8/8	20.1/25.5	--	1.56±0.17***	--	40.46	--
	50	ipx10qd	8/8	20.0/26.4	--	1.81±0.20***	--	30.92	--
11	50	ipx10qd	10/10	19.5/25.9	20.6/23.9	1.59±0.16***	1.62±0.38***	44.21	43.16
	25	ipx10qd	10/10	19.5/26.3	20.4/24.2	1.86±0.18***	1.94±0.16***	34.74	31.93
14	100	ipx10qd	8/8	19.9/25.5	--	1.78±0.20***	--	32.06	--
	50	ipx10qd	8/8	19.8/26.7	--	1.98±0.28	--	24.43	--
15	100	ipx10qd	8/8	19.9/26.0	--	1.69±0.16***	--	35.50	--
	50	ipx10qd	8/8	19.8/26.4	--	2.00±0.16	--	23.66	--
17	100	ipx10qd	10/10	19.3/24.2	18.6/25.3	1.73±0.16***	1.81±0.20***	35.21	32.96
	50	ipx10qd	10/10	19.2/24.7	18.5/25.9	2.03±0.24	2.02±0.21	23.97	25.19
31	100	ipx10qd	8/8	20.0/26.1	--	1.65±0.16***	--	37.02	--
	50	ipx10qd	8/8	19.7/26.7	--	1.88±0.21	--	28.04	--
33	100	ipx10qd	10/10	19.4/24.6	18.6/25.1	1.53±0.15***	1.62±0.30***	42.70	40.00
	50	ipx10qd	10/10	19.4/24.4	18.7/25.6	1.78±0.17***	1.83±0.19***	33.33	32.22
36	100	ipx10qd	10/10	19.0/24.5	18.7/25.5	1.52±0.15***	1.62±0.12***	43.07	40.00
	50	ipx10qd	10/10	19.1/24.9	18.3/25.3	1.87±0.16***	1.86±0.28***	29.96	31.11
37	50	ipx10qd	10/10	19.7/26.3	20.6/24.7	1.87±0.13***	1.91±0.23***	34.39	32.98
	25	ipx10qd	10/10	19.6/26.9	20.4/25.1	2.17±0.18	2.16±0.27	23.86	24.21
42	100	ipx10qd	10/10	19.2/24.3	18.9/25.1	1.92±0.25	2.02±0.36	28.09	25.15
	50	ipx10qd	10/10	19.5/24.7	18.4/25.6	2.16±0.38	2.14±0.23	19.10	20.74
48	100	ipx10qd	10/10	19.4/24.8	18.5/26.0	1.84±0.11***	1.83±0.16***	31.09	32.22
	50	ipx10qd	10/10	19.4/24.8	18.6/25.8	2.15±0.39	2.11±0.25	19.48	21.85
55	100	ipx10qd	10/10	19.4/26.7	20.3/24.9	2.02±0.22***	2.05±0.17***	29.12	28.07
	50	ipx10qd	10/10	19.8/27.0	20.9/24.8	2.18±0.23	2.28±0.18	23.51	20.00
84	100	ipx10qd	10/10	19.7/26.4	20.2/25.0	1.79±0.27***	1.79±0.16***	37.19	37.19
	50	ipx10qd	10/10	19.6/26.8	20.4/25.4	2.01±0.24***	1.96±0.16***	29.47	31.23
86	20	ipx10qd	10/10	19.0/23.7	18.9/24.4	1.63±0.26***	1.59±0.17***	38.95	41.11
	10	ipx10qd	10/10	19.3/24.5	18.7/24.9	1.84±0.16***	1.92±0.20	31.09	28.89
CTX	30	ipx7qd	10/10	19.4/20.9	19.8/23.2	0.33±0.14***	0.36±0.13***	87.55	87.37
CTX	30	ipx7qd	10/10	18.7/22.3	20.3/20.9	0.33±0.12***	0.27±0.13***	87.93	90.53
阴性对照	相应溶剂	ivx10qd	20/20	19.2/24.6	19.6/27.0	2.67±0.30	2.85±0.33	--	--
阴性对照	相应溶剂	ivx10qd	10/10	18.8/25.9	20.5/25.3	2.70±0.31	2.85±0.33	--	--

注 1: ***表示与阴性对照相比 $P < 0.01$ 。

2 实验结果

2.1 一般症状观察

所有测试的 14 个化合物给药后，均不出现震颤、跳跃、扭曲等神经毒性症状。表明所有的化合物均没有神经毒性。

5

2.2 抗肿瘤疗效的实验结果

对 Lewis 肺癌的疗效试验结果见表 41，疗效实象图见图 13；对 S180 肉瘤的结果见表 42，疗效实象图见图 14。

为了便于比较，我们将体内抗肿瘤疗效实验结果总结于表 43。

10 从表 43 中的结果可以看出：

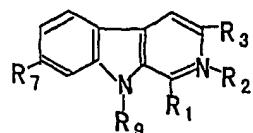
(1) 所有测试的 22 个化合物中，共有 7 个化合物（化合物 4、6、10、11、33、36、86）对 Lewis 肺癌和 S180 肉瘤的抑瘤率均超过 40%；有两个化合物（3 和 37）仅对 Lewis 肺癌表现出高于 40% 的抑瘤率；

15 (2) 化合物 6 和 36 对 Lewis 肺癌的抗肿瘤作用最强，抑瘤率达 46.9%；

(3) 所有测试的 22 个化合物中，除了化合物 14、15、27 和 55 对 Lewis 肺癌的抗肿瘤活性比去氢骆驼蓬碱（化合物 1）略差或相当外，其余化合物的抗肿瘤活性均高于去氢骆驼蓬碱。

20 (4) Lewis 肺癌比 S180 肉瘤对 β -咔啉类生物碱的抗肿瘤作用更为敏感。

表 43 β-咔啉生物碱衍生物体内抗肿瘤疗效实验结果



Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₇	R ₉	抑瘤率 (%)	
						Lewis 肺癌	肉瘤 S180
1*	CH ₃	H	H	CH ₃ O	H	34.1	15.3
2*	CH ₃	H	H	CH ₃ O	CH ₃	38.1	32.1
3*	CH ₃	H	H	CH ₃ O	C ₂ H ₅	42.0	37.6
4*	CH ₃	H	H	CH ₃ O	n-C ₄ H ₉	44.0	40.9
6*	CH ₃	H	H	CH ₃ O	CH ₂ C ₆ H ₅	46.9	45.2
10	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	41.98	40.46
11	CH ₃	H	CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	44.22	44.21
14	C ₆ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	H	H	32.06	34.16
15	C ₆ H ₅ -p-OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	H	H	35.50	32.10
16	C ₆ H ₅ -p-OH	H	CO ₂ CH ₃	H	H	37.86	32.96
17*	H	H	COOH	H	H	33.4	32.2
26*	H	H	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	35.0	31.1
27*	H	H	CO ₂ CH ₃	H	C ₂ H ₅	30.5	29.0
31	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	37.02	36.21
33	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	43.3	42.11
36	H	H	COOH	H	n-C ₄ H ₉	46.91	43.07
37	H	H	COOH	H	CH ₂ C ₆ H ₅	43.22	34.39
42	H	H	CH ₂ OH	H	CH ₂ C ₆ H ₅	34.47	28.09
48	H	H	COOH	H	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	39.59	32.22
55	H	H	NHCO ₂ C ₂ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	30.93	29.12
84	H	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	37.29	37.19
86	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	41.56	41.11

5

实施例 124 光诱导的 DNA 切割活性实验

材料与方法

1 实验材料

(1) 主要仪器

DYY-2C 型电泳仪（北京六一仪器厂）、DYCP-31D 型电泳槽（北京六一仪器厂）、凝胶成像系统

（2）主要试剂

质粒 pGBK (8.0Kb, 由本实验室保存), 琼脂糖, Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.5), E.Z.N.A. Plasmid Minipreps Kit I (美国 OMEGABIO-TEK 公司)。

测试化合物: 1、2、3、4、5、6、7、8、11、13、17、34、35、36、37、56、57、58、68、69、70、80、81、82、83、84, 其对应的化学结构见表 1。

10

2 实验方法

(1) 负超螺旋 pGBK 的提取

pGBK 转化到大肠杆菌 E.coli, LB 培养基 37℃培养 12hr, 然后用 E.Z.N.A. Plasmid Minipreps Kit I 提取, 琼脂糖凝胶电泳检测, -20℃保存备用。

(2) 超螺旋 pGBK DNA 的 UV 诱导切割实验

反应体系组成: 5ul 200mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.5), 0.30ug pGBK DNA, 不同浓度的待测样品, 纯水补足至 20ul, 充分混匀后, 室温培育 5min, 然后将混合液放置在 365nm (8W) 紫外灯下距灯管 5cm 处照射 2h, , 然后用 0.7% 琼脂糖凝胶电泳(电压 100V, 电泳 1hr), EB 染色, 凝胶成像系统

观察拍照分析。通过该条件下生成的环形的有切口的 DNA 与超螺旋 DNA 的比率, 比较不同 β-咔啉生物碱衍生物在各种测试浓度下, 经紫外光照射后对超螺旋 DNA 分子的切割能力。

25

实验结果参加图 1 所示。

由实验结果, 我们可以初步得出如下的构效关系:

(1) β-咔啉类生物碱衍生物光诱导的 DNA 切割活性的大小依赖于 β-咔啉环上取代基的存在、取代基的位置以及取代基的性质。

30 (2) β-咔啉环上推电子取代基有助于增强化合物的 DNA 光切割活性, 相反, 吸电子基团取代有降低化合物的 DNA 光切割活性。

实施例 125 对 DNA 分子嵌入作用的研究

材料与方法

1 实验材料

UV 2501PC 型紫外光谱仪（日本岛津公司），SP-752 型紫外分光光度计（带恒温水浴附件和分析软件，上海光谱仪器厂）、DC-05060 低温恒温水浴槽（上海衡平仪器仪表厂）、CT-DNA（Sigma 公司）、PE 缓冲液（1mM Na₂HPO₄, 0.1mM EDTA, pH 7.6）。

测试化合物：1、2、3、4、5、6、7、8、33、36、39、42、49、66、80、81、82、83、84 等 19 个 β-咔啉类生物碱衍生物。其化学结构表 2。阳性对照药物：阿霉素盐酸盐、喜树碱（美国 Sigma 公司）。

2 实验方法

（1）DNA 融点（T_m）测定

在 PE (pH7.6) 缓冲液中加入 15ug/ml 的 CT-DNA，然后加入 1cm 的比色皿中，放入带恒温水浴装置的比色皿架，循环水浴加热，按 1 °C/2min 的升温速率自动程序升温，用 SP-752 型紫外分光光度计于 260nm 处自动描记 CT-DNA 的 T_m 曲线，然后根据曲线求出 CT-DNA 的 T_m 值。

按照上述条件操作，每次加入 20uM 的测试化合物，然后比较加入测试化合物前后的 T_m 曲线的变化。根据公式：

$$\Delta T_m = (\text{加入化合物后测得的 } T_m \text{ 值} - \text{CT-DNA 的 } T_m \text{ 值})$$

求出每个化合物的 ΔT_m 值，重复实验三次，最后取平均值。

（2）紫外吸收光谱法

在 PE (pH 7.6) 缓冲液中加入 40ug/ml CT-DNA，于 UV 2501PC 型紫外光谱仪的 200-400nm 波长范围内测出其扫描曲线；在 PE 缓冲液中加入 20uM 的待测化合物，在紫外光谱仪的 200-400nm 波长范围内测出其扫描曲线；然后在 PE 缓冲液中加入 40ug/ml CT-DNA 和 20uM 的测试化合物，于 37°C 温育 2hr，然后在紫外光谱仪的 200-400nm 波长范围内测出其扫描曲线。将 CT-DNA 的扫描曲线和测试药物的扫描曲线加和，得到 DNA 与测试药物没有作用的曲线，求出曲线上 260nm 处的 OD 值；随后求出将测试药物与 CT-DNA 混合物所测得的扫描曲线上 260nm 处的 OD 值，将两者进行比较，考察测试

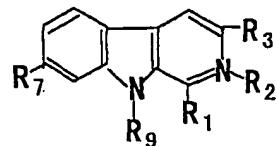
药物对 DNA 分子紫外吸收光谱的影响。

实验结果

(1) β -咔啉类生物碱对 CT-DNA 的 Tm 的影响

5 β -咔啉类生物碱对 CT-DNA 的 Tm 值的影响见表 44, 用图形表示
见图 2。在本实验条件下, CT-DNA 的 Tm 值为 61℃。从图上我们可以
以看出, β -咔啉类生物碱衍生物对 CT-DNA 的 Tm 值有升高作用, 其
中化合物 6 对 CT-DNA 的 Tm 值的影响最大, 它使 CT-DNA 的 Tm
值增加了 10.3℃同阳性对照药物阿霉素 ($\Delta T_m = 10.8^\circ\text{C}$) 的嵌入作用
10 相当; 而化合物 84 对 CT-DNA 的 Tm 值的影响较小, ΔT_m 值仅为 1.5
℃。特别值得一提的是: 在实验过程中我们还观察到阳性对照药物喜
树碱以及 β -咔啉类生物碱化合物 33、36、42 对 CT-DNA 的 Tm 值有
降低的作用, ΔT_m 值分别为: 喜树碱 (-2.5℃)、33 (-1.2℃)、
36 (-1.5℃)、42 (-0.3℃)。

表 44 β-咔啉衍生物对 CT-DNA 的热稳定性的结合影响



化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₇	R ₉	Δ Tm
1	CH ₃	H	H	CH ₃	H	8.5
2	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	5.3
3	CH ₃	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	7.3
4	CH ₃	H	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉	6.7
5	CH ₃	H	H	CH ₃	C ₂ H ₄ OH	5.9
6	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	10.3
7	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ C ₆ F ₅	7.5
8	CH ₃	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	7.9
33	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	-1.2
36	H	H	COOH	H	n-C ₄ H ₉	-1.5
39	H	H	COOC ₄ H ₉	H	C ₂ H ₅	1.6
42	H	H	CH ₂ OH	H	CH ₂ C ₆ H ₅	-0.3
80	H	H	H	H	H	3.1
81	H	H	H	H	CH ₃	3.3
82	H	H	H	H	C ₂ H ₅	4.2
83	H	H	H	H	n-C ₄ H ₉	2.4
84	H	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	1.5
Adriamycin						10.8
Camptothecin						-2.5

5 (2) β-咔啉类生物碱对 DNA 紫外吸收光谱的影响

β-咔啉类生物碱对 CT-DNA 紫外吸收光谱的影响见图 3。从图上可以看出：

(1) 化合物 1、3、4、6、82、83 和阳性对照药物阿霉素均使 DNA 的紫外吸收值下降，其中阿霉素作用最为明显，其次为化合物 3；

(2) 相反地，化合物 36、37、42、49、66 和阳性对照药物喜树碱使 DNA 的紫外吸收值增加，其中化合物 36 作用后的 DNA 的紫外吸收值增加最明显。

参考文献

[1] 段金廒, 周荣汉, 赵守训等. 多裂骆驼蓬化学成分研究 I. 种子生物碱类成分及其抗肿瘤活性. 中国药科大学学报. 1998; 29: 21-23.

[2] 李春杰, 刘得奎, 买买提依明等. 骆驼蓬抗癌化学成分的分离鉴定和药理学实验研究. 新疆医学院学报. 1987; 10(1): 27-30.

[3] 潘启超, 杨小平, 利国威等. 骆驼蓬种子混合生物碱 L 抗肿瘤作用. 广东医学. 1985; 6(5): 40-41

[4] 潘启超, 杨小平, 利国威等. 骆驼蓬种子一吲哚生物碱的抗肿瘤作用. 癌症. 1985; 4(4): 192-194.

[5] 潘启超, 杨小平, 李春杰等. 骆驼蓬总碱药理作用研究. 中山医科大学学报. 1997; 18(3): 165-167.

[6] 潘启超, 杨小平, 李春杰. 骆驼蓬总碱体内外对人体肝癌和胃癌瘤株的抑制作用. 癌症, 1991; 10(6): 463-465.

[7] 许招懂, 潘启超. 骆驼蓬碱抗癌作用研究. 癌症. 1989; 8(2): 94-97.

[8] 杨小平, 潘启超, 李春杰. 骆驼蓬总碱对裸鼠移植性肿瘤生长的影响. 北京实验动物科学, 1992; 9(4): 54.

[9] 杨小平, 潘启超, 利国威. 去氢骆驼蓬碱(Harmine)对体外人宫颈癌细胞(Hela)的作用. 中山医科大学学报. 1986; 7(1): 44-46.

[10] 胡海棠, 潘启超. 骆驼蓬总碱对小鼠肝癌细胞周期动力学的影响. 癌症. 1993; 12(6): 489-491.

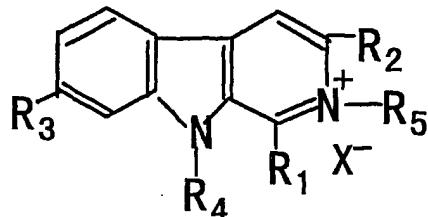
[11] 谢燕, 罗天锡. 骆驼蓬总碱诱导人宫颈癌细胞 Hela 凋亡的研究. 肿瘤. 1998, 18(3): 131-133.

[12] Szantay C, Blusko G, Honty K, et al. in : A. Brossi (Ed.) . The Alkaloids, Vol. 27, Academic Press ,New York ,1986.

[13] Budavari, S.(Ed.), The Merck Index, Merk & Co. Inc., Rahway ,NJ ,11th edn., 1989.

权利要求

1. 下述通式 (I) 化合物



5

其中，

R_1 是氢、(仲或叔) C_{1-6} 直链或仲或叔支链烷基、 C_{6-10} 芳烷基或 1-5 的卤代芳烷基、杂环基、链烯基；

10 R_2 是氢、羧基、酯基、羧酸盐、酰胺基、酰卤基或 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳香基氧基羰基、杂环基氧基羰基；

R_3 是氢、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基酯类、羧酸盐类、芳烷氧基、杂环氧基；

15 R_4 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{6-10} 芳烷基或 1-5 的卤代芳烷基、芳羟基、芳羧基、芳酯基、芳胺基、芳硝基、杂环基；

R_5 是氢、 C_{1-6} 伯仲叔的直链或支链烷基、 C_{6-10} 芳烷基及其 1-5 取代芳烷基基、杂环基、链烯基；

并且 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 不同时是氢；

并且 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 不同时是氢；

20 当 R_2 和 R_4 为氢时， R_1 不为甲基且 R_3 不为甲氧基；

当 R_1 为甲基时， R_2 、 R_3 和 R_4 不同时都为氢；

当 R_1 为甲基、 R_2 为氢、 R_3 为甲氧基时， R_4 不为甲基、乙基或丁基；

当 R_1 和 R_3 为氢时， R_2 不为甲氧基羰基且 R_4 不为甲基。

25 2. 权利要求 1 所述的化合物，其特征在于 R_1 是氢或 C_{1-4} 的烷基或 C_{6-8} 的芳烷基。

3. 权利要求 2 所述的化合物，其特征在于 R_1 是氢或 C_{1-2} 的烷基。

4. 权利要求 3 所述的化合物，其特征在于 R_1 是氢。

5、权利要求 1 所述的化合物，其特征在于 R_2 是氢或 C_{1-4} 的烷氧基羰基。

6、权利要求 5 所述的化合物，其特征在于 R_2 是氢或 C_{1-2} 的烷氧基羰基。

5 7、权利要求 6 所述的化合物，其特征在于 R_2 是乙氧基羰基。

8、权利要求 1 所述的化合物，其特征在于 R_3 是氢、羟基或 C_{1-4} 的烷氧基。

9、权利要求 8 所述的化合物，其特征在于 R_3 是氢。

10 10、权利要求 1 所述的化合物，其特征在于 R_4 是氢、 C_{1-4} 的烷基、 C_{1-4} 的羟基烷基或 C_{6-8} 的芳烷基或取代芳烷基。

11、权利要求 10 所述的化合物，其特征在于 R_4 是氢、 C_{1-2} 的烷基、 C_{1-2} 的羟基烷基或 C_{6-8} 的芳烷基或取代芳烷基。

12、权利要求 11 所述的化合物，其特征在于 R_4 是乙基或苄基。

13、权利要求 12 所述的化合物，其特征在于 R_4 是苄基。

15 14、权利要求 1 所述的化合物，其特征在于 R_1 为氢、 C_{1-4} 的烷基或 C_{6-8} 芳烷基； R_2 为氢或 C_{1-4} 的烷氧基羰基； R_3 为氢、羟基或 C_{1-4} 的烷氧基； R_4 为氢或 C_{1-2} 的烷基、 C_{1-2} 的羟基烷基、 C_{6-8} 的芳烷基或取代芳烷基。

20 15、权利要求 14 所述的化合物，其中 R_1 为氢； R_2 为 C_{1-2} 的烷氧基羰基； R_3 为氢； R_4 为 C_{1-2} 的烷基或 C_{6-8} 的芳烷基或取代芳烷基。

16、权利要求 15 所述的化合物，其中 R_1 为氢； R_2 为乙氧基羰基； R_3 为氢； R_4 为乙基或苄基。

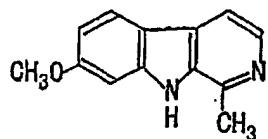
17、权利要求 16 所述的化合物，其中 R_1 为氢； R_2 为乙氧基羰基； R_3 为氢； R_4 为苄基。

25 18、权利要求 1 所述的化合物，其中 R_1 为甲基； R_2 为乙氧基羰基； R_3 为氢； R_4 为五氟苄基； R_5 为氢。

19、权利要求 1 所述化合物，最优选 R_1 为氢； R_2 为氢； R_3 为氢； R_4 为苄基； R_5 为苄基； X 为溴。

20、一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法，该方法包括下列
30 步骤：

1) 将下式的去氢骆驼蓬碱 1 溶于有机溶剂或混和有机溶剂中；



1

2) 加入 60% NaH, 搅拌至无气泡产生;
 5 3) 加入卤代烷烃;
 4) 将上述混合物在室温下搅拌反应 1-5 小时;
 5) 进行常规后处理和纯化, 得到 1, 7, 9-三取代 β -咔啉类生物碱化合物。

21. 一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法, 该方法包括下列 10 步骤:

1) 将 L-色氨酸和 NaOH 溶于水中;
 2) 加入甲醛,
 3) 将上述混合物在搅拌下加热回流反应 3 小时;
 4) 进行常规后处理, 得到 1, 2, 3, 4-四氢- β -咔啉-3 羧酸 (9a)

15 化合物。

22. 一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法, 该方法包括下列 20 步骤:

1) 将 β -咔啉-3-羧酸酯溶于有机溶剂或混和有机溶剂中;
 2) 加入 NaH, 搅拌至无气泡产生;
 3) 加入卤代烷烃或芳香烃;
 4) 将上述混合物室温或加热搅拌反应 2-5 小时;
 5) 进行常规后处理和纯化, 得到 9-取代- β -咔啉-3-羧酸酯化合 25 物。

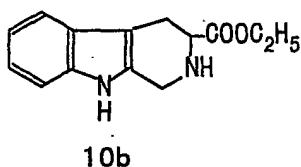
23. 一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法, 该方法包括下列 25 步骤:

1) 将 1-取代- β -咔啉-3-羧酸酯溶于有机溶剂中;
 2) 加入 60% NaH, 搅拌 5 分钟;
 3) 加入卤代烷烃或芳香烃;

- 4) 将上述混合物室温反应或加热回流;
- 5) 反应完毕后, 进行常规后处理和纯化, 得到 9-取代的 1-甲基- β -咔啉-3-羧基乙酯化合物。

24. 一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法, 该方法包括下列
5 步骤:

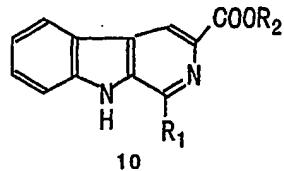
- 1) 将下式化合物 10b 与冰醋酸混和;



10 2) 加入二氧化硒;
3) 将上述混合物加热回流 12 小时;
4) 进行常规后处理和纯化, 得到 β -咔啉化合物。

25. 一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法, 该方法包括下列
步骤:

15 1) 将下式的化合物 10 与有机溶剂和 60% NaH 混和;

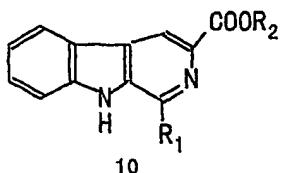


其中 $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$;

20 2) 将上述混合物室温搅拌反应 5 分钟;
3) 加入碘化苄;
4) 在 50-70°C 搅拌反应 2 小时;
5) 进行常规后处理和纯化, 得到 2, 9-二苯甲基- β -咔啉-3-羧基乙酯碘盐化合物。

25 26. 一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法, 该方法包括下列
步骤:

1) 将下式的化合物 10 与有机溶剂和 60% NaH 混和；



5 其中 $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$;

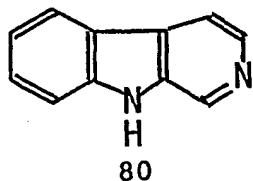
2) 加入溴化苄；

3) 将上述混合物在 50-70°C 搅拌反应 5 小时；

5) 进行常规后处理和纯化，得到 2, 9-二苯甲基- β -咔啉-3-羧基乙酯溴盐化合物。

10 27. 一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法，该方法包括下列步骤：

1) 将下式的化合物 80 与有机溶剂和 60% NaH 混和；



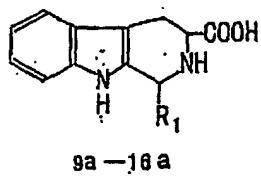
15

2) 加入溴化苄或碘化苄；

3) 将上述混合物在 50-70°C 搅拌反应 5 小时；

4) 进行常规后处理和纯化，得到 2, 9-二苯甲基- β -咔啉溴盐或碘盐化合物。

20 28. 下式 (9a-16a) 的化合物：

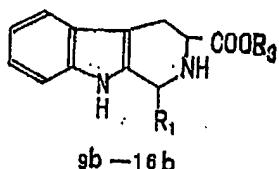


其中：

R₁是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、未取代或卤代的苯基、苯甲基、苯丙基。

29. 下式（9b-16b）的化合物：

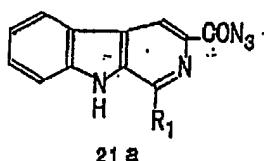
5



其中：

R₁和R₃同权利要求26中R₁的定义。

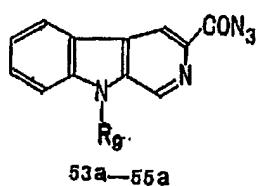
10 30. 下式（21a）的化合物：



其中：

15 R₁同权利要求26中R₁的定义。

31. 下式（53a-55a）的化合物：

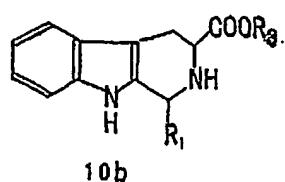


20 其中：

R_g是甲基、乙基、正丁基、苯甲基、苯丙基、多卤代苯甲基或多

卤代苯丙基。

32. 下式 (10b) 的化合物:



5

其中:

R₁ 和 R₃ 同权利要求 26 中 R₁ 的定义。

33、权利要求 1~18 中任何一项的化合物在制备用于治疗肿瘤的药物方面的用途。

10 34. 权利要求 1~18 中任何一项的化合物在制备用于与光及射线疗法联合治疗肿瘤的药物方面的用途。

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/106335

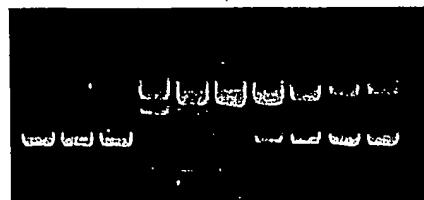
PCT/CN2004/000591

FPCH04160022

1/15

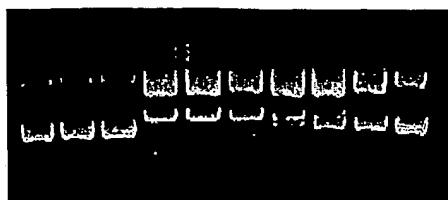
1

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



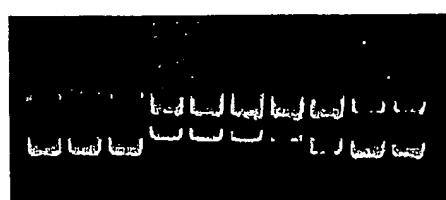
2

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



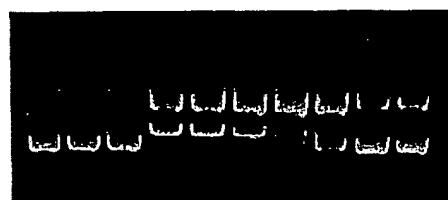
3

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



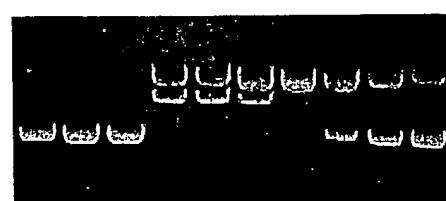
4

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



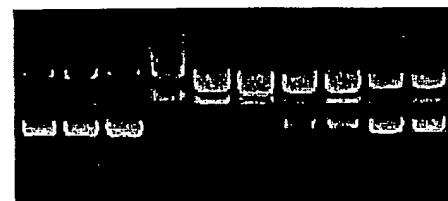
5

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



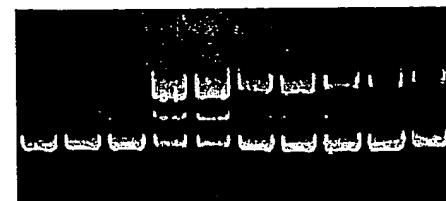
6

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



7

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



8

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



BEST AVAILABLE COPY

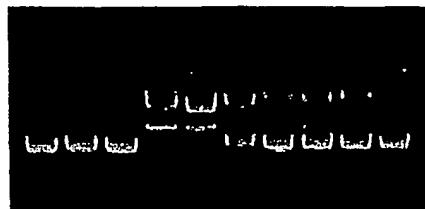
WO 2004/106335

PCT/CN2004/000591

2/15

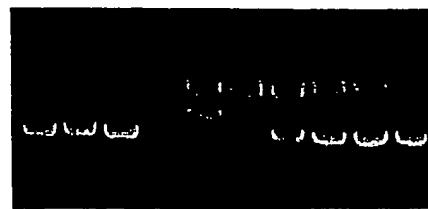
80

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



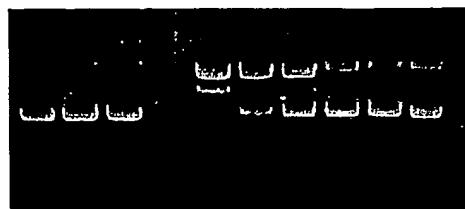
81

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



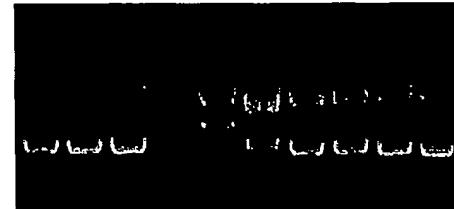
82

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



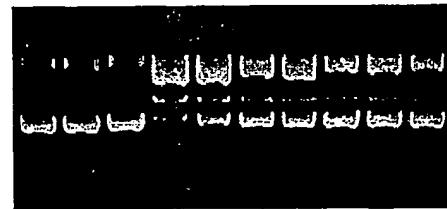
83

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



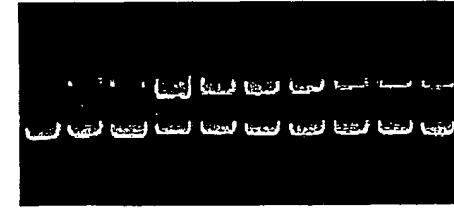
84

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



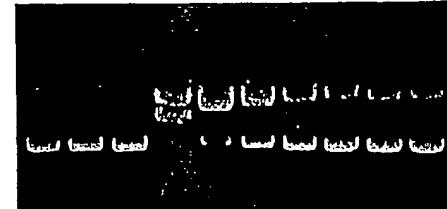
11

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



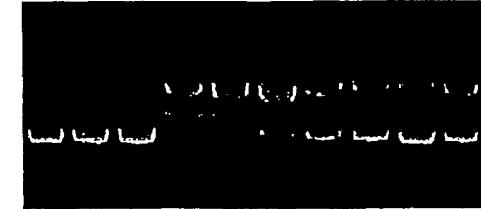
56

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



57

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



BEST AVAILABLE COPY

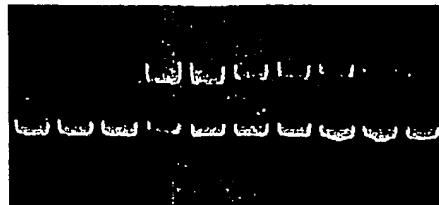
WO 2004/106335

PCT/CN2004/000591

3/15

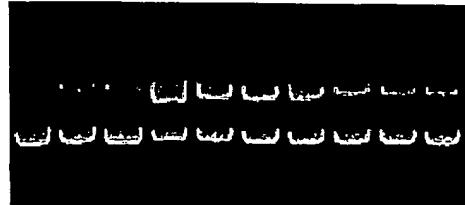
58

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



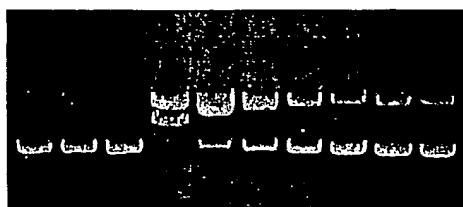
13

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



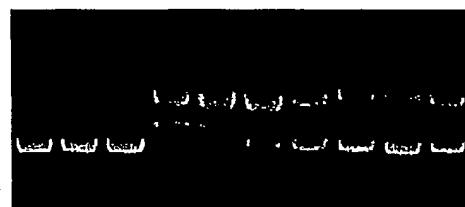
68

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



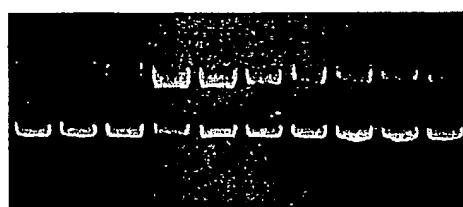
69

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



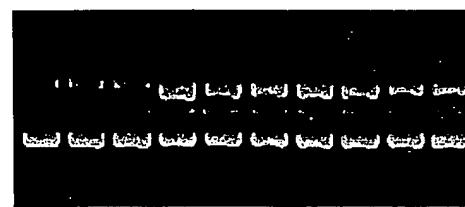
70

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



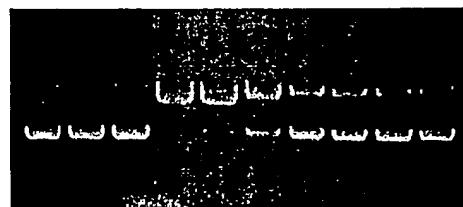
17

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



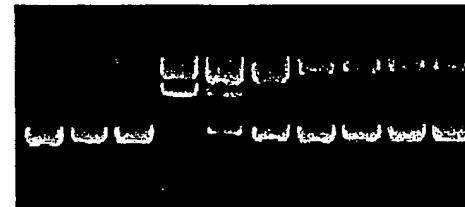
34

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



35

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



4/15

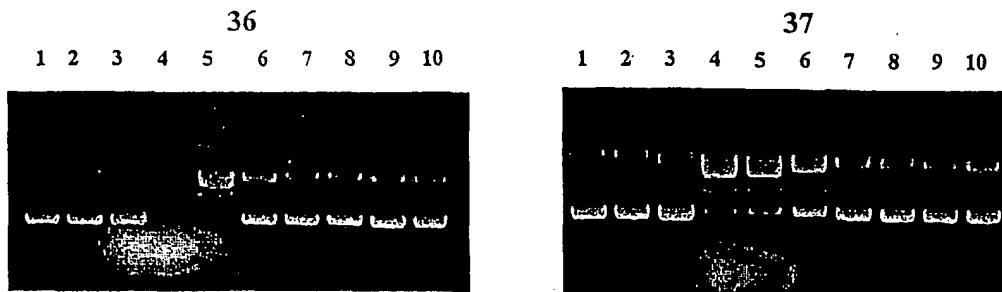


图 1 β -咔啉衍生物对超螺旋的 pGBK 的光切割图谱

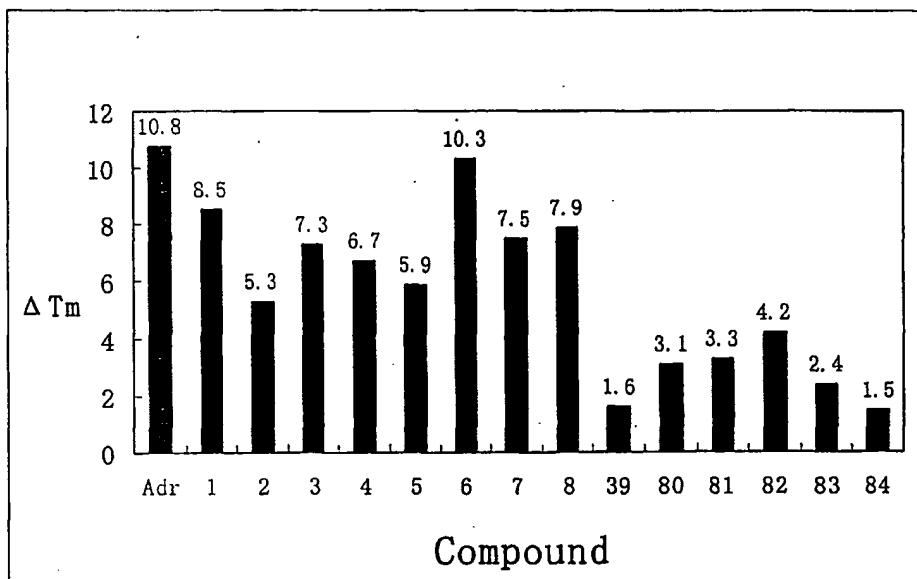


图 2 β -咔啉生物碱衍生物对 CT-DNA 的热稳定性的影响

5/15

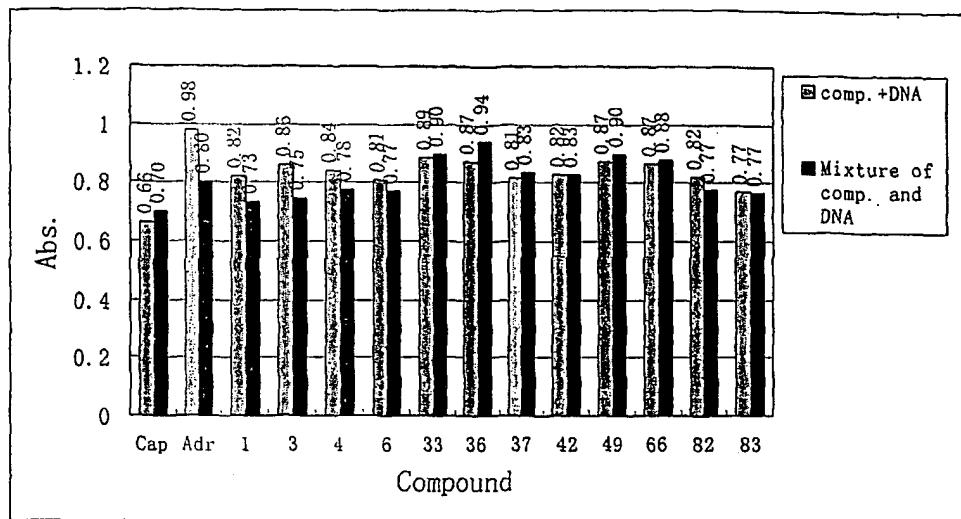
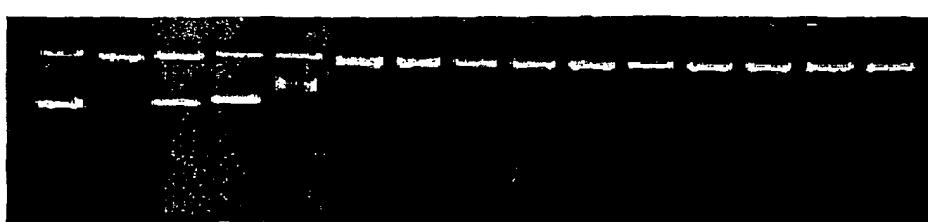
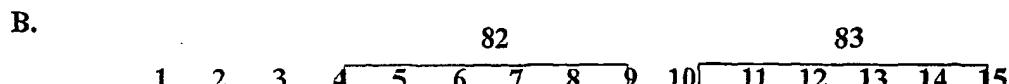
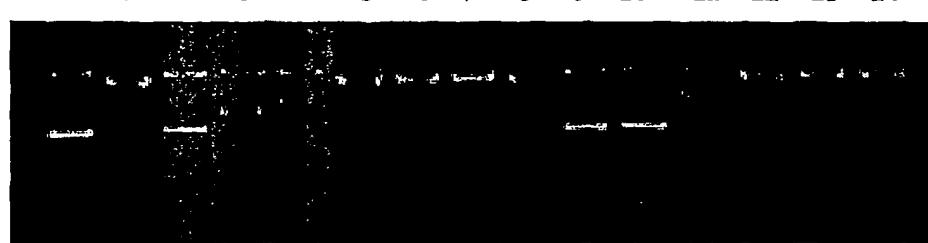
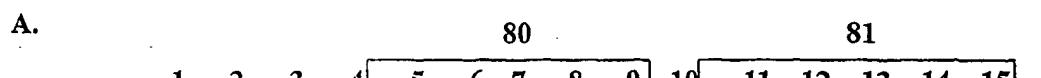


图 3 β -咔啉衍生物对 CT-DNA 的 UV 光谱吸收的影响



BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/106335

PCT/CN2004/000591

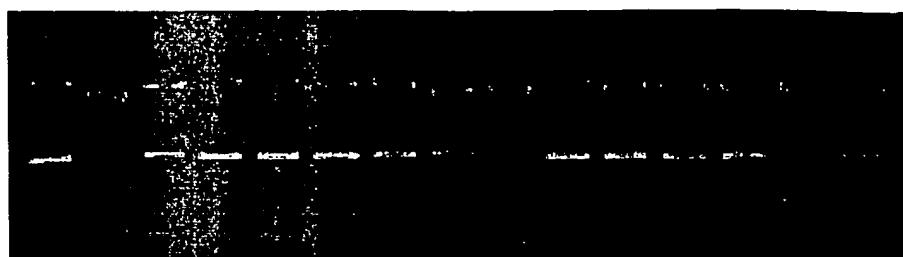
6/15

C.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 | 10 11 12 13 14 15

37

36

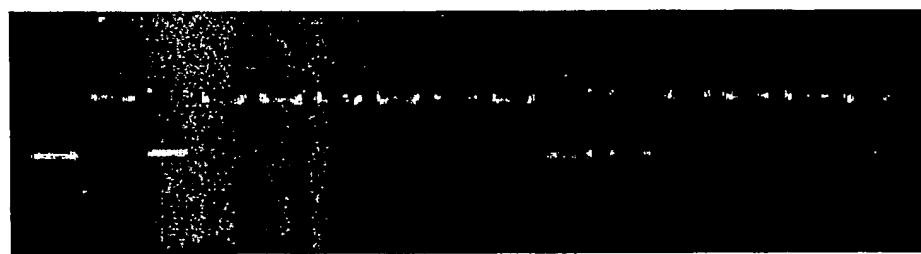


D.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 | 10 11 12 13 14 15

42

48



E.

1 2 3 4 | 5 6 7 8 9 | 10 11 12 13 14 15

49

66

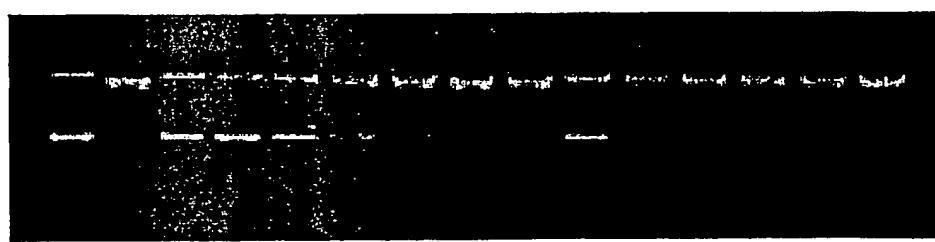


图 4 在无细胞体系中 β -咔啉衍生物对 DNA 拓扑异构酶 I 的活性的影响

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/106335

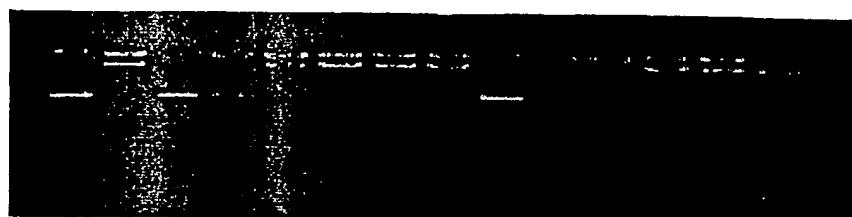
PCT/CN2004/000591

7/15

A.

37 36

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

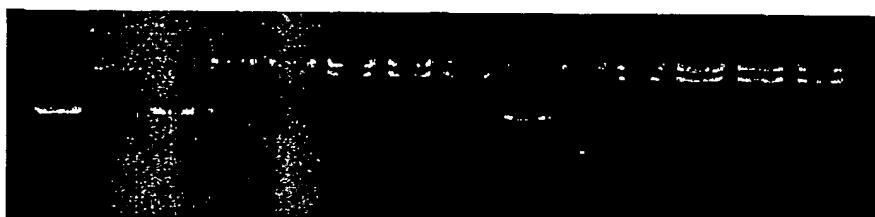


Form I
Form II
FormIII

B.

49 66

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

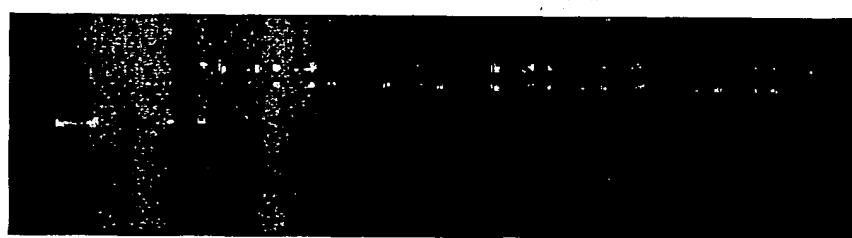


Form I
Form II
FormIII

C.

48 86

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

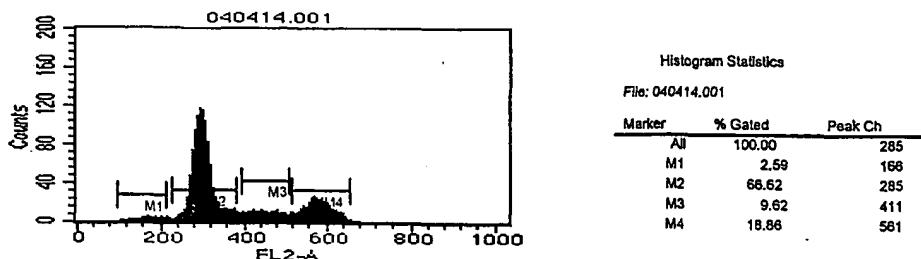


Form I
Form II
FormIII

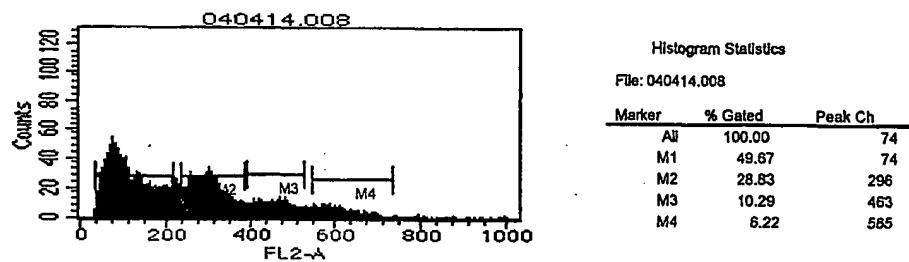
图 5 在无细胞体系中 β -咔啉衍生物对 DNA 拓扑异构酶 II 的活性的影响 .

8/15

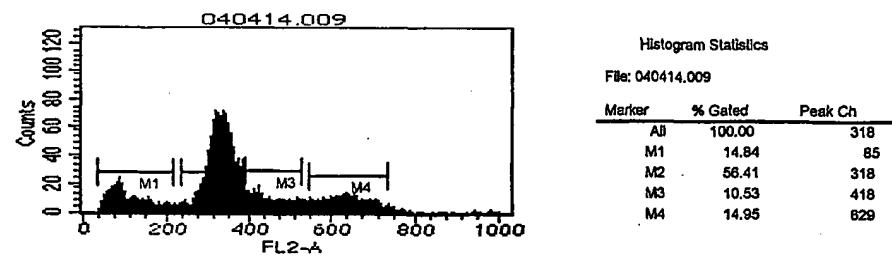
A. 对照



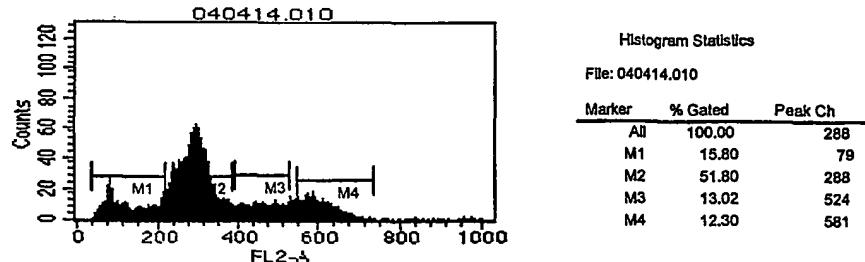
B. 40ug/ml 48hr



C. 10ug/ml 48hr



D. 2.5ug/ml 48hr

图 6 β -咔啉类生物碱衍生物诱导 HepG2 细胞凋亡的 FCM 分析(化合物 60)的示意图。

9/15

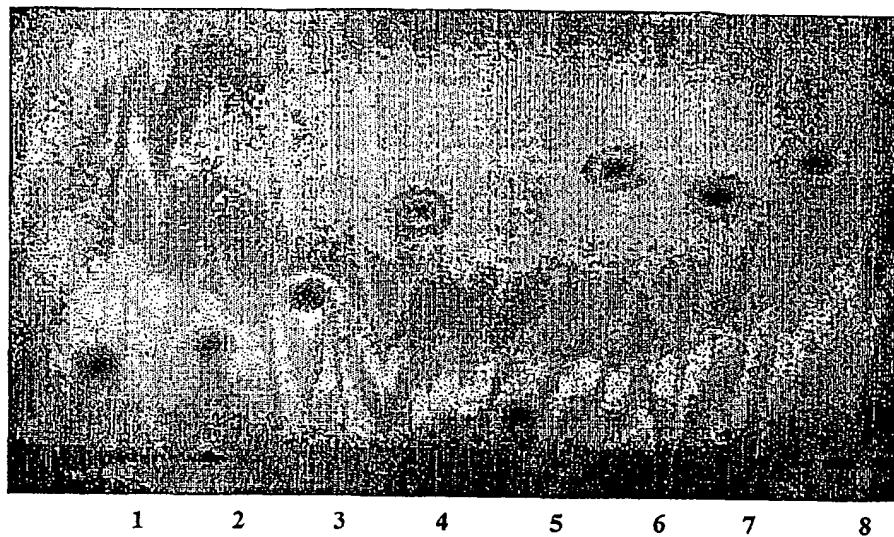
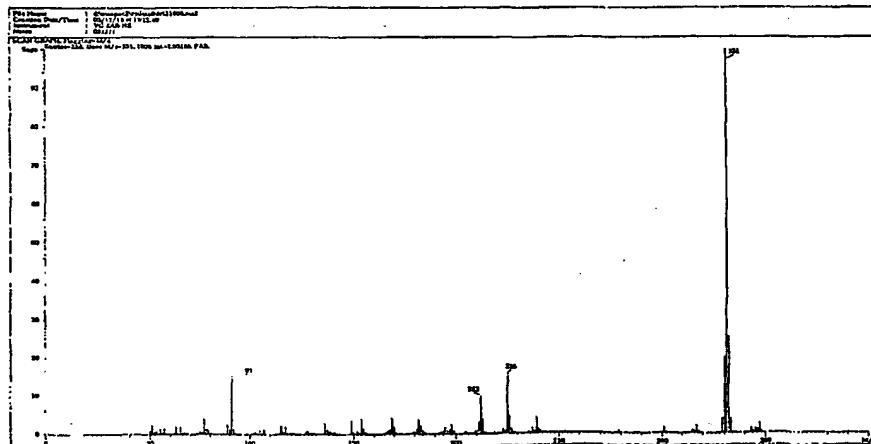


图 7 去氢骆驼蓬碱和 1,7,9-三取代的 β -咔啉生物碱衍生物的 TLC 图谱



10/15

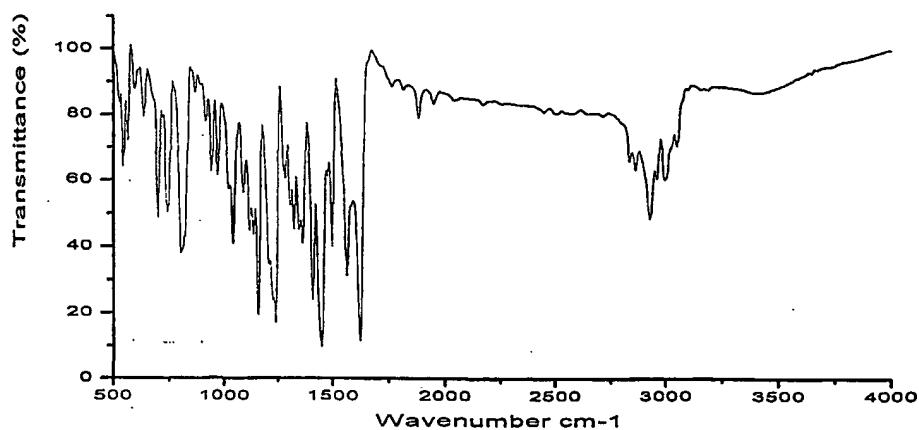


图 9 9-苯基丙基-7-甲氧基-1-甲基-β-呋喃的红外图谱

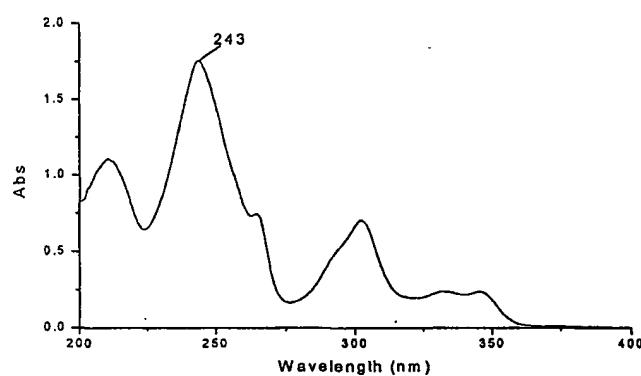
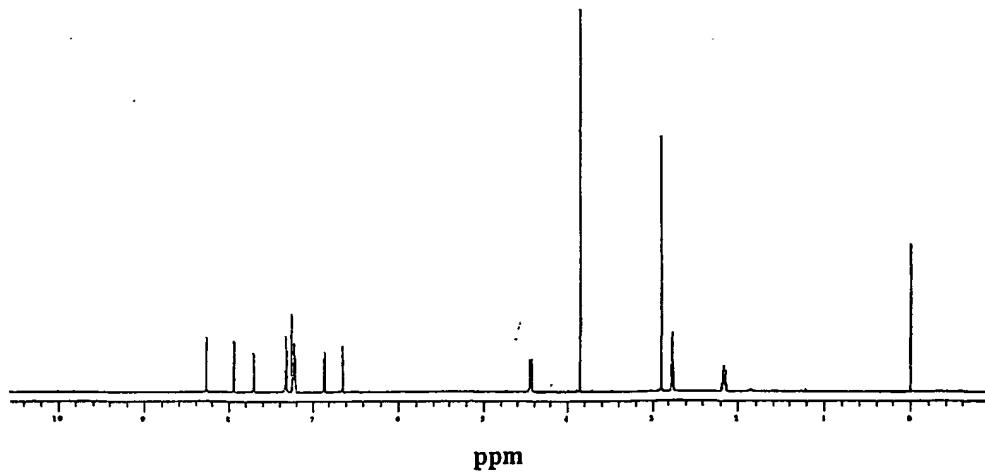


图 10 9-苯基丙基-7-甲氧基-1-甲基-β-呋喃的紫外吸收光谱

图 11 9-苯基丙基-7-甲氧基-1-甲基-β-呋喃的 ¹H-NMR 图谱

11/15

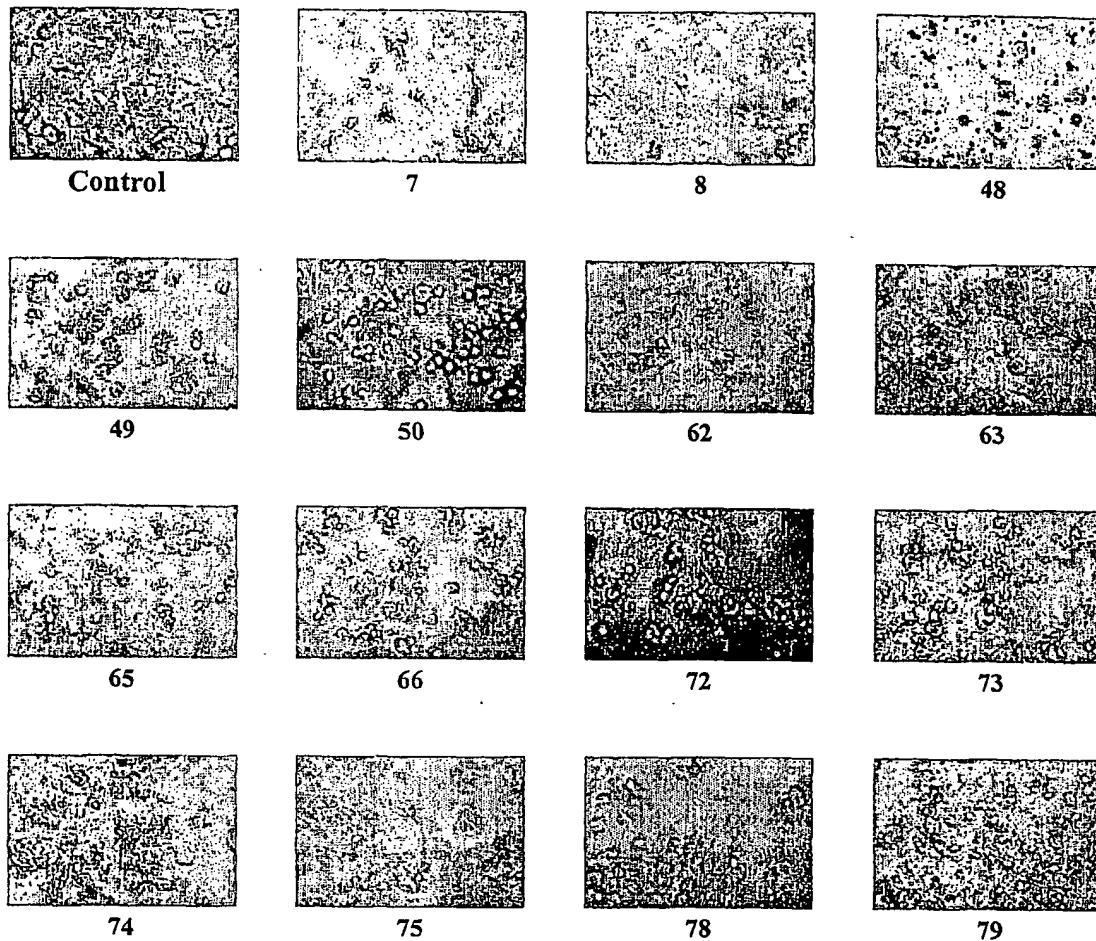
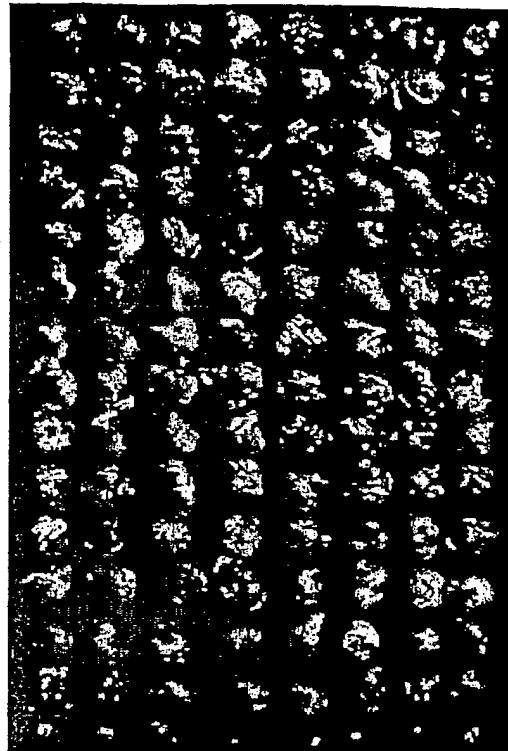


图 12 β -咔啉生物碱衍生物作用于人肝癌细胞系 HepG2 后的形态学观察照片

12/15

阴性对照(相应溶剂)
阴性对照(相应溶剂)
化合物 42 100mg/kg
化合物 42 50mg/kg
化合物 36 100mg/kg
化合物 36 50mg/kg
化合物 16 100mg/kg
化合物 16 50mg/kg
化合物 48 100mg/kg
化合物 48 50mg/kg
化合物 86 20mg/kg
化合物 86 10mg/kg
化合物 33 100mg/kg
化合物 33 50mg/kg
阳性对照 CTX 50mg/kg



阴性对照(相应溶剂)
阴性对照(相应溶剂)
化合物 37 50mg/kg
化合物 37 25mg/kg
化合物 55 100mg/kg
化合物 55 50mg/kg
化合物 84 100mg/kg
化合物 84 50mg/kg
化合物 11 50mg/kg
化合物 11 25mg/kg
化合物 33 100mg/kg
化合物 33 50mg/kg
阳性对照 CTX 50mg/kg

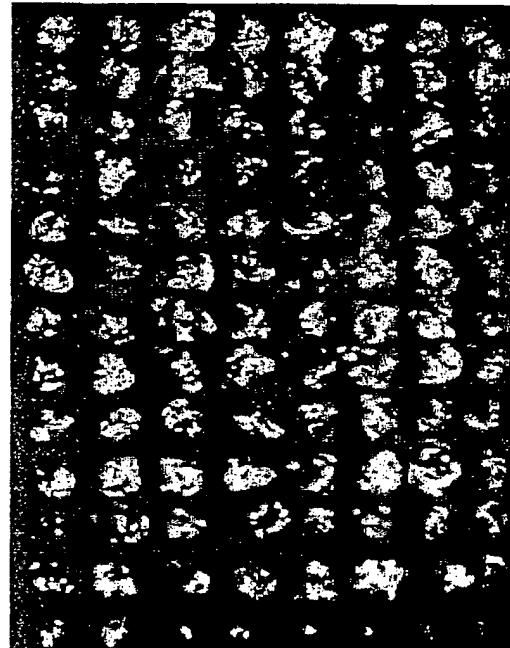
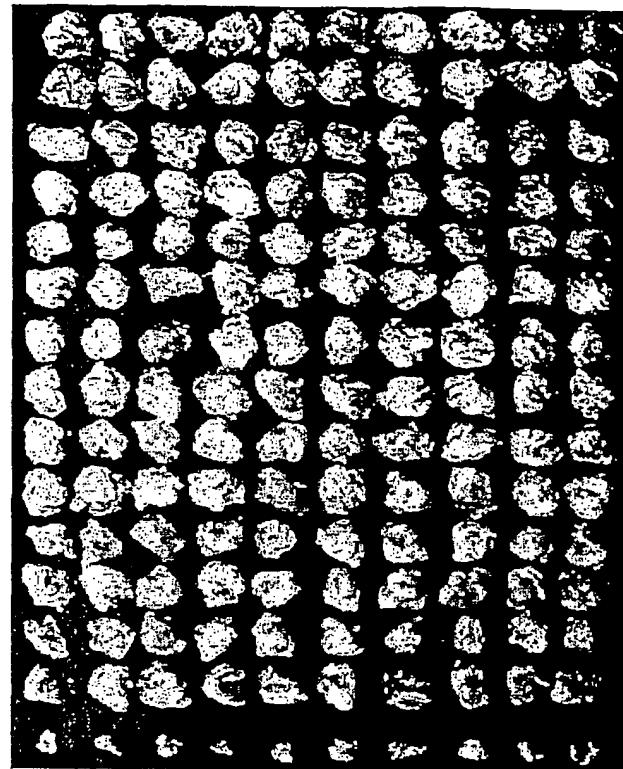


图 13 β -咔啉类生物碱衍生物对 Lewis 肺癌的抗肿瘤疗效图谱

13/15

阴性对照(相应溶剂)
阴性对照(相应溶剂)
化合物 42 100mg/kg
化合物 42 50mg/kg
化合物 36 100mg/kg
化合物 36 50mg/kg
化合物 16 100mg/kg
化合物 16 50mg/kg
化合物 48 100mg/kg
化合物 48 50mg/kg
化合物 86 20mg/kg
化合物 86 10mg/kg
化合物 33 100mg/kg
化合物 33 50mg/kg
阳性对照 CTX 50mg/kg



阴性对照(相应溶剂)
阴性对照(相应溶剂)
化合物 37 50mg/kg
化合物 37 25mg/kg
化合物 55 100mg/kg
化合物 55 50mg/kg
化合物 84 100mg/kg
化合物 84 50mg/kg
化合物 11 50mg/kg
化合物 11 25mg/kg
化合物 33 100mg/kg
化合物 33 50mg/kg
阳性对照 CTX 50mg/kg

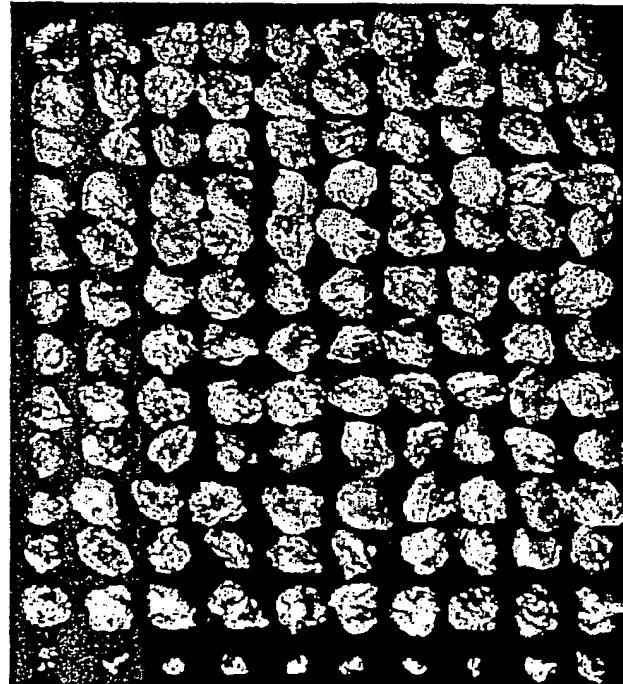
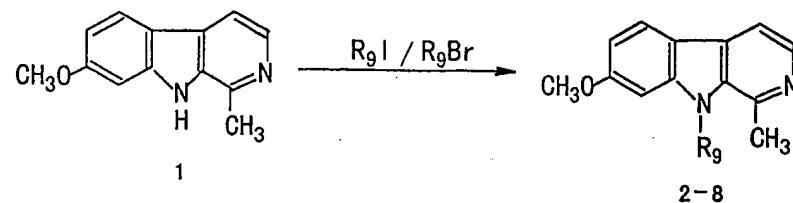


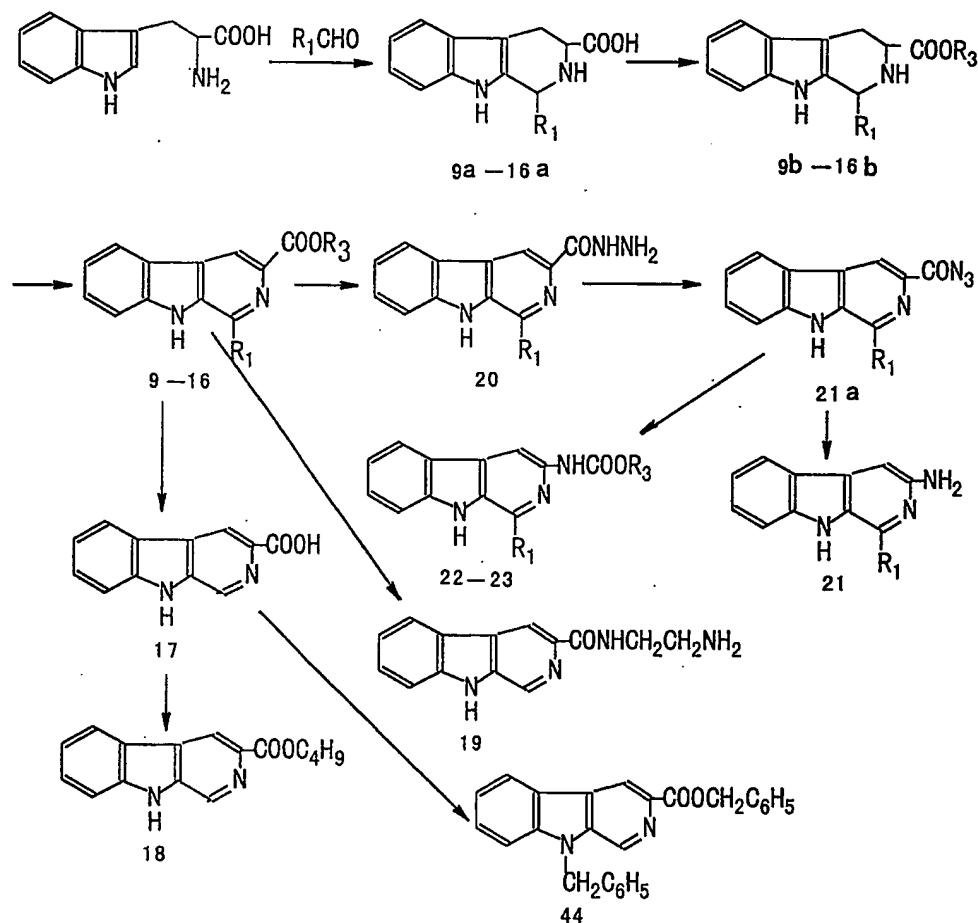
图 14 β -咔啉类生物碱衍生物对肉瘤 S180 的抗肿瘤疗效图谱

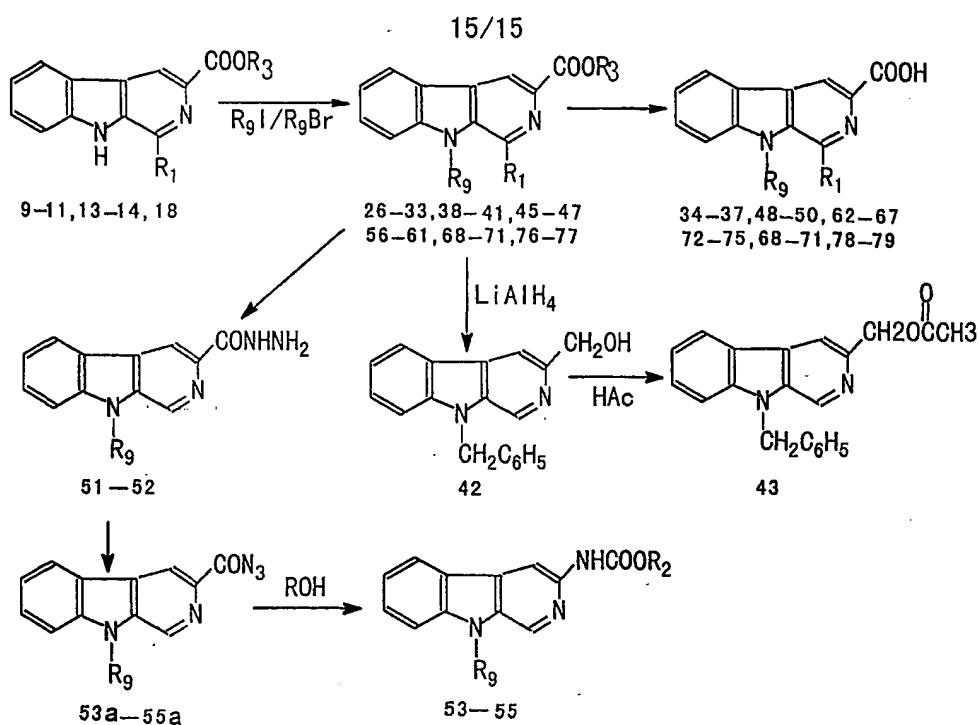
14/15

合成路线 I



合成路线 II





合成路线 III

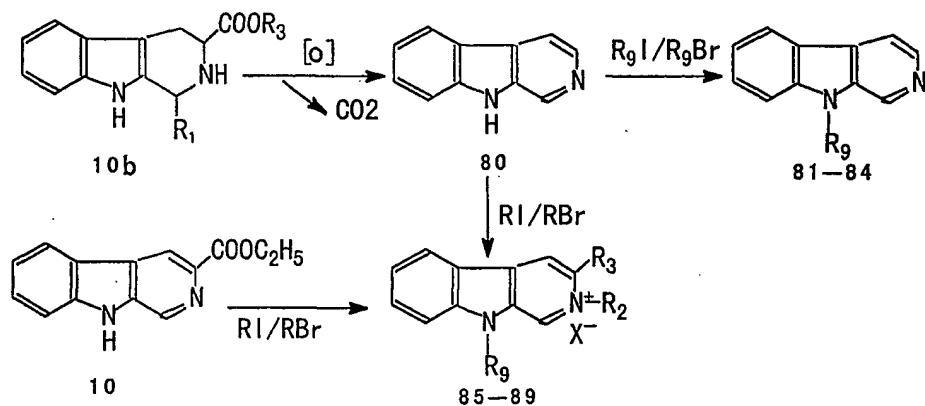


图 15 β -咔啉类生物碱结构修饰研究的合成路线